

**Über die Beeinflussung der linksventrikulären
Myokardkontraktilität und Hämodynamik
des physiologisch schlagenden Hundeherzens
durch Epontol, Brietal und Halothane**

Jakob Andrae

1973

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München
Vorstand : Prof.Dr.R.Beer

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN
MYOKARDKONTRAKTILITÄT UND HÄMODYNAMIK DES PHYSIOLOGISCH
SCHLAGENDEN HUNDEHERZENS DURCH EPONTOL, BRIETAL UND HALOTHANE

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von
Jakob Andrae
aus Landshut

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Soga

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Beer

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.1973



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I, Einleitung	2
II, Grundlagen der Kontraktilitätsbestimmung	5
III, Meßmethodik	14
A, Registrierung des Druckablaufs im linken Ventrikel mit einem Kathetertipmanometer	14
B, Bestimmung des Kontraktilitätsindex (dp/dt max : IP) und der Zeitspanne vom Kontraktionsbeginn bis zum Punkt dp/dt max ($t_{dp/dt \text{ max}}$)	16
IV, Geprüfte Narkotika	18
A, Intravenöse Ultrakurznarkotika, Propanidid und Methohexital	18
B, Inhalationsnarkotikum Halothane	20
V, Versuchsanordnung und Untersuchungsgang	22
A, Versuchsanordnung	22
B, Untersuchungsgang	27
VI, Ergebnisse	30
VII, Diskussion	51
A, Ergebnisse	51
B, Methodik	59
VIII, Zusammenfassung	65
Literaturverzeichnis	66

I, Einleitung

Ein Großteil der heutzutage auftretenden Narkosezwischenfälle beruht auf einem durch Narkotika verursachten Herzkreislaufversagen. Da diese Zwischenfälle für den Patienten tödlich enden können (1), erschien uns die Untersuchung der Kreislaufbeeinflussung durch heute gebräuchliche Narkotika eine lohnende Aufgabe.

Von besonderer Bedeutung war dabei, ob die beobachteten Abfälle des Blutdrucks und des Herzzeitvolumens (23,37) allein durch Änderungen hämodynamischer Parameter, wie des Gefäßwiderstandes, bedingt war, oder ob die Myokardkontraktilität selbst vermindert war. Nun gestatten zwar die üblichen klinischen Untersuchungen von Herzzeitvolumen, Kreislaufzeit, arteriellem Druck und Frequenz einen guten Einblick in die Hämodynamik, die genaue zahlenmäßige Erfassung der Kontraktilität des Myokards scheiterte jedoch bis vor Kurzem sowohl an theoretischen Fragen als auch an methodischen Schwierigkeiten. Es mußte nämlich aus der Gesamtpumpfunktion des Herzens das Kontraktionsverhalten als unabhängiger Parameter herausgelöst werden, weiter kontrollierbare und standardisierbare Bedingungen geschaffen werden und schließlich einfache, in der Klinik anwendbare Methoden gefunden werden. Sonnenblick (44) hat in der ersten Hälfte der 60er Jahre, basierend auf dem Muskelmodell von Hill, am Papillarmuskel die Besonderheiten der Herzmuskelkontraktion erklären können. Von besonderer Bedeutung war es hierbei, daß erstmals eine physiologisch genau meßbare Größe gefunden wurde, durch

die das Kontraktionsverhalten des Papillarmuskels exakt definiert ist. Ebenfalls das Verdienst Sonnenblicks war es, daß die am zweidimensional kontrahierenden Papillarmuskel gewonnenen Erkenntnisse auf das dreidimensional kontrahierende Herz übertragen werden konnten. Auch hierbei wurde ein Parameter gefunden, der nur die myokardiale Kontraktilität, frei von verfälschenden Einflüssen charakterisiert. Vereinfacht und vervollkommen wurde die angewandte Methodik durch Krayenbühl (44, 20).

So bot sich logischerweise für die Untersuchung der Einwirkung von Narkotika auf die Kontraktilität folgende Reihenfolge an:

- 1, Einwirkung auf isolierten Papillarmuskel
- 2, Einwirkung auf ein physiologisch schlagendes Hundeherz
- 3, Einwirkung auf das intakte menschlich Herz

In dieser Arbeit, die nur einen Teil einer großen experimentellen Arbeit darstellt, soll Punkt 2 zur Abhandlung kommen. Untersucht wurden zwei der heute gebräuchlichsten intravenösen Ultrakurznarkotika, Propanidid und Methohexital, außerdem das bereits am Papillarmuskel und Ganztier untersuchte Halothane^R, letzteres nur, um unser Vorgehen durch Vergleich mit den Ergebnissen von Morrow (29), Goldberg (13) und Shimamoto (38) zu bestätigen. Abgesehen von den eben erwähnten Untersuchungen von Halothane^R ist bis jetzt erst ein Narkotikum auf seine Kontraktilitätsbeeinflussung hin untersucht worden, nämlich Nembutal durch H.P. Krayenbühl (20),

dessen Methodik für die vorliegenden Untersuchungen übernommen wurde.

Neben der Gewinnung von neuen Erkenntnissen über die Einwirkung der drei genannten Narkotika auf das schlagende Hundeherz - sie sind mit gewissen Einschränkungen (s.VII) auch auf das Menschenherz übertragbar - wurde noch ein zweites Ziel mit dieser Arbeit angestrebt:

Da klinische Untersuchungen der Myokardkontraktilität bis jetzt nicht üblich waren, mußte am Hund geklärt werden, ob die dazu nötigen Eingriffe keinerlei Risiko für den Menschen mit sich brächten. Außerdem mußte die Methodik so weit erprobt werden, daß sie mit einem Minimum an Zeitaufwand jederzeit angewandt werden konnte. Kurz gesagt, es sollten die Voraussetzungen für eine spätere experimentelle Bestimmung der Myokardkontraktilität am Menschen geschaffen werden.

II, Grundlagen der Kontraktilitätsbestimmung

Ein Großteil der am Skelettmuskel gewonnenen Erkenntnisse über die Eigenschaften des Muskels läßt sich auf den Herzmuskel übertragen (20,33,44). Dies trifft besonders für den Papillarmuskel mit seinem fast parallelen Faserverlauf zu. Beide Muskelarten sind nämlich trotz ihrer anatomischen Unterschiede aus den gleichen Elementen aufgebaut. Nach Hill sind diese funktionellen Elemente:

- 1, ein aktives kontraktiles Element (CE), das in den Myofibrillen lokalisiert ist.
- 2, damit in Serie angeordnet ein passives elastisches Element (SE), dessen genaue anatomische Lokalisation noch nicht bekannt ist und
- 3, ein zu beiden anderen parallel angeordnetes elastisches Element (PE), von dem man annimmt, daß es sich im Bindegewebe befindet.

Wird nun auf den Muskel ein Reiz ausgeübt, so setzen im CE biochemische Reaktionen ein, die eine Verkürzung des CE bewirken. Der Muskel befindet sich dann im sogenannten "aktiven Zustand", wobei die Intensität und Dauer der biochemischen Reaktionen durch die Anzahl der hierbei umgesetzten Moleküle und die Reaktionsgeschwindigkeit charakterisiert werden. Da diese Reaktionen direkt nicht faßbar sind, dient als Maß für den aktiven Zustand die mechanische Auswirkung dieser biochemischen Reaktionen, die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente. Läßt man einen Muskel frei kontrahieren, so stimmen Verkürzungsgeschwindigkeit des Mus-

kels und Verkürzungsgeschwindigkeit der CE gut überein. Benutzt man jedoch bei einem fest eingespannten Muskel die entwickelte Kraft als Maß für den aktiven Zustand, so tritt der so gewonnene Wert gegenüber dem eigentlichen aktiven Zustand verzögert auf. Die SE müssen nämlich erst durch die CE gedehnt werden, bevor extern eine Kraft oder eine Verkürzung auftritt (44).

Bis hierher lassen sich Skelettmuskel und Herzmuskel gemeinsam erklären, bei näherer Beschreibung des aktiven Zustandes treten jedoch grundlegende Unterschiede zwischen beiden Muskelarten hervor.

Der aktive Zustand des Skelettmuskels kann durch Erhöhung der Reizfrequenz in seiner Dauer so gesteigert werden, daß sich der Muskel tetanisch kontrahiert; bei einem einzelnen Reiz bleibt der aktive Zustand - bei unveränderter Temperatur - stets gleich groß, die extern meßbare Kraft ist dabei nur von der Vordehnung des Muskels abhängig.

Beim Herzmuskel ist eine tetanische Kontraktion nicht möglich, dagegen kann bei einem einzelnen Reiz die Intensität des aktiven Zustandes sehr verschieden sein, durch inotrop wirkende Faktoren wird sie erhöht. Die Intensität des aktiven Zustands wird durch die Kontraktilität des Herzmuskels ausgedrückt, ihre Änderung als Kontraktilitätsänderung. Unabhängig ist sie wie beim Skelettmuskel von der Vordehnung. Erhöhung der Vordehnung erhöht zwar die extern meßbare Kraft, trotzdem liegt dabei keine Kontraktilitätsänderung vor, da sich am aktiven Zustand nichts geändert hat.

Wenn sich nun nach einem Reiz das CE verkürzt, so sind unter den dadurch hervorgerufenen Muskelaktionen zwei Grenzfälle denkbar:

Eine isotone Kontraktion. Ein Muskelende ist fixiert, eines frei beweglich, nach Überwindung der Vordehnung (preload) kann sich der Muskel verkürzen.

Eine isometrische Kontraktion. Beide Muskelenden sind fixiert, nach Überwindung der Vordehnung wird durch die Dehnung der SE auf beide Fixpunkte eine Kraft ausgeübt.

Diese Kontraktionsform ist für die Bestimmung der Kontraktilität am besten geeignet. Eine rein isotone Kontraktion kommt nämlich am Herzen nicht vor, eine rein isometrische läßt sich im Experiment am Papillarmuskel und am Herzen in vitro herstellen, darüber hinaus verläuft ein großer Teil der physiologischen Herzaktion nahezu isometrisch. Weiter ist bei der isotonen Kontraktion preload und afterload zu berücksichtigen, bei der isometrischen nur der preload. Deshalb haben wir für die Bestimmung der Kontraktilität die isometrische Kontraktionsphase gewählt.

Bei dieser Kontraktionsform wird eine Spannung (p) entwickelt, deren zeitlicher Verlauf am Papillarmuskel durch Kraftmessung über einen Dehnungsmeßstreifen registriert wird. (In Abbildung 1 ist der Ablauf dieser Spannung mit dem dazugehörigen aktiven Zustand dargestellt.)

Diese Spannung (P) ist von der initialen Muskellänge abhängig, durch die jedoch, wie bereits gesagt, die Kontraktilität nicht beeinflusst wird. Bei Erhöhung der initialen Länge erhöht sich zwar die maximal erreichte Spannung ($p_{max.}$),

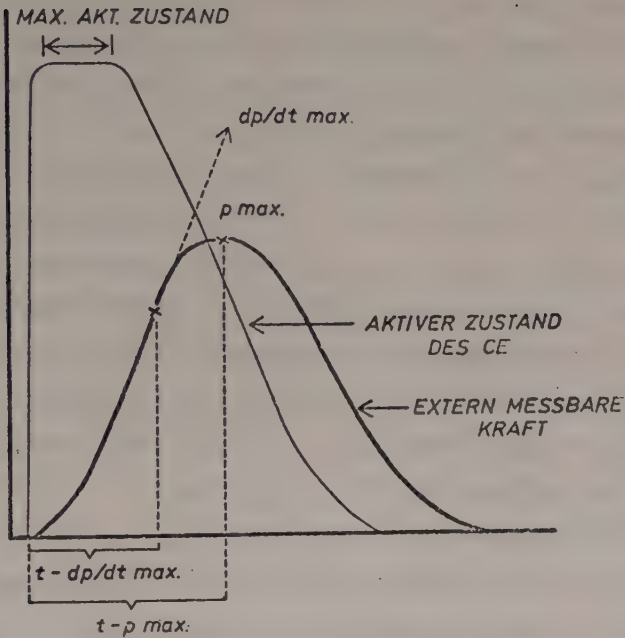


Abb.1 : Ablauf einer isometrischen Kontraktion eines isolierten Papillarmuskels mit dazugehörigem aktivem Zustand

nicht jedoch die Zeit bis zum Erreichen dieser Spannung ($t_{p \max}$). Da sich diese Zeit bei echten Kontraktilitätsänderungen ebenfalls ändert und zwar fast genau umgekehrt proportional zur Kontraktilität, stellt sie ein gutes Maß zur Beurteilung derselben dar. Nun kann jedoch auch die entwickelte Spannung von kontraktilitätsändernden Faktoren beeinflusst werden, so daß eine optimale Charakterisierung der Kontraktilität neben Zeitaspekten auch Spannungsaspekte

berücksichtigen muß. In der maximalen Spannungsanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \max$) sind beide enthalten, mit dieser Größe ein optimales Kriterium für die Kontraktilität gefunden. Dieser Ausdruck ist zwar wieder vom preload abhängig, doch durch Konstanthalten desselben (Messen von Kontraktilitätsänderungen bei einer konstanten Papillarmuskellänge) kann diese Verfälschung des gemessenen Kontraktilitätszustandes ausgeschaltet werden. Der Ausdruck $dp/dt \max$ wird dann nur durch wirklich die Kontraktilität beeinflussende Faktoren wie Adrenalin, Ca-Spiegel oder Frequenzänderungen beeinflusst. (3,20,40,44) (Ob er auf die zu untersuchenden Narkotika hin absinkt, soll in dieser Arbeit geklärt werden.)

Will man nun die am Papillarmuskel benützte Größe $dp/dt \max$ zur Charakterisierung der Kontraktilität des ganzen Herzens verwenden, so treten zunächst einige Schwierigkeiten auf, da am Herzen die Spannung nicht direkt durch eine Kraftmessung bestimmbar ist. Nach Laplace ist jedoch die in der Wand eines Hohlorgans entwickelte Spannung proportional dem im Hohlorgan entwickelten Druck und der Summe seiner Radii. Auf das Herz bezogen heißt das, daß der im Herzen entwickelte Druck direkt der Wandspannung proportional ist, falls die Radii des betreffenden Herzens sich nicht ändern. Während der isovolumetrischen Phase der Herzaktion bleibt die Herzform praktisch konstant (20), die Radii können damit ebenfalls als konstant angenommen werden. Anstelle der Kraftmessung am Papillarmuskel ist am Herzen die Druckmessung getreten. Statt der maximalen Spannungsanstiegsgeschwindigkeit wird

die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \max$) zur Kontraktilitätsbestimmung gemessen. Sowohl für die Spannung am Papillarmuskel, als auch für den Druck im Herzen wurde der Ausdruck p verwendet, um die gleiche Bedeutung dieser Parameter für die jeweilige Kontraktilitätsbestimmung hervorzuheben.

Die Schwierigkeiten, am Papillarmuskel die Kontraktilität in der isotonen Phase zu bestimmen, wurden bereits erwähnt. Am Herzen müßte dazu noch ständig die Summe der Ventrikelradii gemessen werden, da sich nach Öffnen der Aortenklappe die Herzform ändert. Außerdem wäre ein ständig sich ändernder afterload (Aortendruck) zu berücksichtigen. Es empfiehlt sich also auch am intakten Herzen, Kontraktilitätsmessungen in der isometrischen Phase vorzunehmen. Allerdings sind hierbei einige Modifikationen gegenüber dem Vorgehen am Papillarmuskel nötig. So öffnen sich die Aortenklappen bereits vor Erreichen des $p \max$, $p \max$ fällt also nicht mehr in die isovolumetrische Phase. Damit ist $t_{p \max}$ als Kontraktilitätsindex unbrauchbar geworden. Da jedoch $dp/dt \max$ noch in der isovolumetrischen Phase auftritt und die Zeit bis zu diesem Punkt sich genauso verhält wie $t_{p \max}$, wird am Herzen stattdessen $t_{dp/dt \max}$ gemessen. Diese Größe dient als Maß für die Kontraktilität und ist preloadunabhängig. $dp/dt \max$ hingegen wird wie am Papillarmuskelpräparat vom preload (am Herzen gegeben durch enddiastolischen Ventrikeldruck) beeinflusst. Dieser kann zwar experimentell in vitro konstant gehalten werden, z.B. durch Ballonfüllung des Ventrikels, oder durch Verschuß der Aorta (17,40), in vivo hingegen ist

eine mathematische Elimination des preload unumgänglich. Siegel und Sonnenblick hatten beobachtet, daß bei preload-bedingtem Anstieg von dp/dt max die Fläche unter der Druckkurve bis p max (IIT = integrated isometric tension) im gleichen Maße ansteigt (39). Diese Steigerung von IIT beruht auf dem Anstieg von p max. Bei einer echten Kontraktilitätssteigerung hingegen nimmt IIT kaum zu, während dp/dt max sich proportional zur Kontraktilität verhält. Der Quotient dp/dt max : IIT ändert sich demnach nur bei Kontraktilitätsänderungen und ist von Preloadeinflüssen unabhängig. Da jedoch p max in die auxothone Kontraktionsphase fällt, ist IIT nur am rein isometrisch schlagenden Herzen (Aortenabklemmung) bestimmbar. Siegel und Sonnenblick schlagen deshalb für das physiologisch schlagende Herz vor, anstelle von IIT nur eine Fraktion dieser Fläche zu verwenden. Sie multiplizierten $t_{dp/dt \text{ max}}$ mit 1,5 und maßen die Fläche unter der Druckkurve bis zu diesem Punkt. Allerdings ist auch die so erhaltene Fläche beim physiologisch schlagenden Herzen noch bis zu 10% kleiner als beim isometrisch schlagenden. Da außerdem die Planimetrierung von IIT, einer dreieckähnlichen Fläche mit sehr schmaler Basis, ziemlich schwierig ist, ersetzten Veragut und Kräyenbühl diese Fläche durch einen leichter zu messenden Parameter. Sie maßen anstelle von IIT den momentanen Druck zum Zeitpunkt des dp/dt max, bezogen auf das enddiastolische Niveau (IP = instantaneous developed pressure) (49) (s. Abbildung 2). Die Verwendung von IP ist ohne weiteres möglich, da IIT annähernd dreieckige Gestalt hat, und somit fast proportional zu IP ist. Veragut und

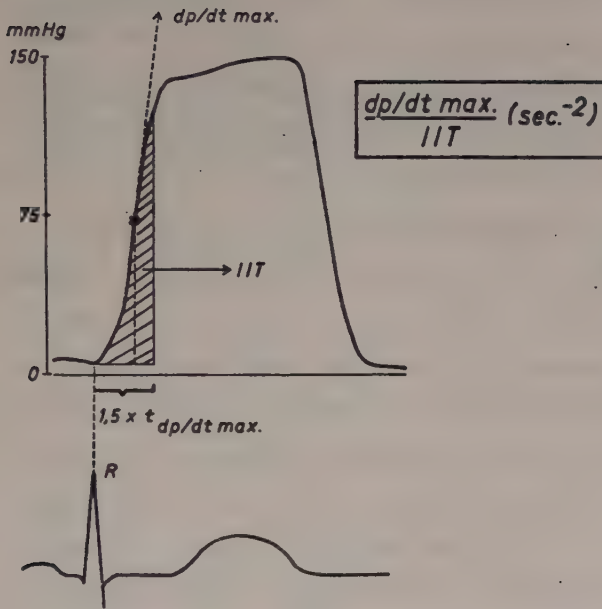


Abb.2 : Ventrikeldruckkurve eines physiologisch schlagenden Herzens mit dazugehörigem EKG. Die gestrichelte Linie innerhalb der schraffierten Fläche stellt den Parameter IP dar.

Krayenbühl stellten außerdem experimentell fest, daß dieser neue Kontraktilitätsindex $dp/dt \text{ max.} : IP$ unabhängig vom preload als Maß für die Kontraktilität gilt (49). Sie maßen dafür den Kontraktilitätsindex vor und nach Veränderungen des Blutvolumens (Infusion, Aderlaß) und fanden, daß er durch diese Änderung des preload nicht beeinflusst wurde.

dp/dt_{max} : IP charakterisiert also die Kontraktilität unabhängig vom preload, ist leichter zu messen als der Sonnenblick'sche Kontraktilitätsindex und dazu noch etwas genauer als dieser. Deshalb haben wir uns entschlossen, in der vorliegenden Arbeit zur Erfassung der Kontraktilität den Ausdruck

dp/dt_{max} : IP

zu verwenden.

III, Meßmethodik

A, Registrierung des Druckablaufes im linken Ventrikel mit einem Kathetertipmanometer

Zur bestimmung des dp/dt max ist eine Anordnung nötig, mit welcher der Druckablauf im Ventrikel genau gemessen und registriert werden kann. Die bis vor einiger Zeit gebräuchliche Methode - ein flüssigkeitsgefüllter Lumenkatheter wurde in den Ventrikel eingeführt und durch ein externes Manometer die Druckabläufe gemessen - brachte zahlreiche Ungenauigkeiten mit sich. Durch die Trägheit der Flüssigkeitssäule im Katheter waren die gemessenen Drucke gedämpft. Außerdem verursachten Schwingungen des gesamten Kathetersystems artifizielle Druckschwankungen in der Flüssigkeitssäule, die extern als sogenannte Schleuderzacken den eigentlichen Druckablauf überlagerten. Man geht deshalb immer mehr dazu über Druckaufnehmer in Form eines auf die Katheterspitze montierten Mikromanometers, sogenannte Kathetertipmanometer zu verwenden. Dadurch werden ungedämpfte, unverzerrte Druckabläufe gemessen, Katheterschwingungen verursachen keine Störungen mehr. Wir verwendeten für unsere Messungen einen Dacron-Katheter mit übergangslos montiertem Aufnehmer, das Modell MCP - 055 - 5 F der Firma Kulite mit dem Kaliber Charrière 6 1/2, das entspricht 1,67 mm Durchmesser (s. Abb. 3 und 4). Bei diesem Katheter ist eine Miniaturwheatstonebrücke auf eine Siliziummembran aufdiffundiert, Halbleiter bis in den externen Bereich übernehmen die Lei-

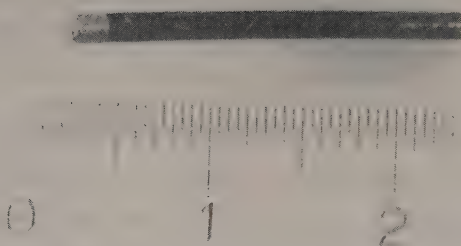


Abb.3 : Spitze des verwendeten Kathetertipmanometers mit angelegtem Maßstab. Ein Teilstrich = $1/2$ mm

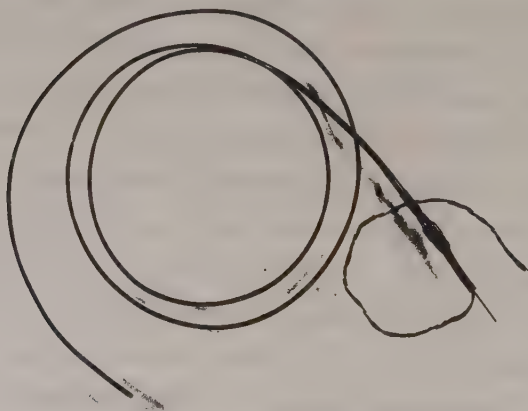


Abb.4 : Katheter MCP - 055 - 5F der Firma Kulite

tungsfunktion (22) (s. Abb. 5). Die Vorteile dieses Katheters sind seine hohe Eigenfrequenz - 320 kHz -, die dabei erreichte Verringerung der Beschleunigungsempfindlichkeit und die amplitudengerechte Druckmessung bis etwa 100 Hz. Das geringe Kaliber und das weiche Material gewährleisten ein

schonendes Vorschieben des Katheters. Extrasystolen sind dadurch weder bei der Aortenklappenpassage noch bei längerem Verweilen des Katheters im Ventrikel zu erwarten.

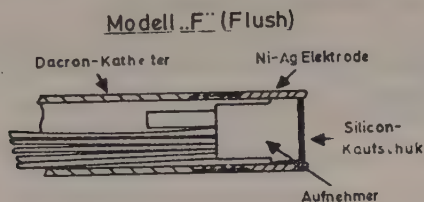


Abb.5 : Schnitt durch die Spitze des von uns verwendeten Kathetertipmanometer

B, Bestimmung des Kontraktilitätsindex ($dp/dt \max : IP$)
 und der Zeitspanne vom Kontraktionsbeginn bis zum Punkt
 $dp/dt \max$ ($t_{dp/dt \max}$)

Von den mittels eines Kathetertipmanometers aufgenommenen Druckkurven mußte zur Bestimmung des Kontraktilitätsindex ($dp/dt \max : IP$) die erste Ableitung gebildet werden. Da uns dafür kein elektronischer Differenzierer zur Verfügung stand, bestimmten wir $dp/dt \max$ graphisch. An der steilsten Stelle des aufsteigenden Kurvenastes wurde die Tangente an die Kurve gelegt und deren Steigung bestimmt. IP wurde durch Fällen des Lotes vom Punkt $dp/dt \max$ der Ventrikeldruckkurve auf den enddiastolischen Druck bestimmt. Die Einheit, in der der Kontraktilitätsindex $dp/dt \max$ (mmHg : sec) : IP (mmHg) gemessen wurde, war sec^{-1} . Da gleichzeitig mit dem Ventrikeldruck das EKG registriert wurde, bereitete die

Bestimmung des $t_{dp/dt \max}$ keine Schwierigkeiten. Es wurde dafür die Strecke vom Zeitpunkt der R - Zacke des EKG bis zum Zeitpunkt des $dp/dt \max$ ausgemessen.

Um eine optimale Genauigkeit zu erreichen, wurden alle Werte mit Lupe abgelesen.

IV, Geprüfte Narkotika

A, Intravenöse Ultrakurznarkotika, Propanidid und Methohexital

Da die intravenösen Ultrakurznarkotika Propanidid und Methohexital eine starke, schnell einsetzende Wirkungsintensität mit einer kurzen Wirkungsdauer und einer kurzen Erholungsphase verbinden, sind sie besonders für die Anwendung in der ambulanten Praxis geeignet.

Propanidid

Propanidid, ein Phenoxy - essigsäure - derivat ist als Epontol^R der Firma Bayer im Handel. Eine Ampulle (10 ml) Epontol^R enthält in 5%iger gepufferter NaCl - Lösung 500 mg des Wirkstoffs 3 - Methoxy - 4 - (N,N - Diäthyl - carbamoyl - methoxy) - Phenylelessigsäure - Propylester. Die Wirksubstanz ist durch 16% Mizellophor löslich gemacht. (11,23). Für die klinische Anwendung empfiehlt es sich, Propanidid auf 2,5% zu verdünnen, da die 5%ige Lösung relativ viskös ist und zu Gefäßwandschädigungen führen kann. Die Injektionsdauer sollte zwischen 20 und 40 Sekunden liegen, die früher übliche Injektion in 5 bis 10 Sekunden ist abzulehnen, da sie zu einer geringeren Markosedauer und zu einer höheren Kreislaufdepression führt. Die klinische Initialdosis beträgt beim Menschen 7 mg/kg. Da Propanidid zu 73% an Albumin gebunden ist (7), empfiehlt es sich bei Patienten mit geringerem Serumeiweißgehalt die klinische Dosis zu reduzieren. Für Hunde sind im Gegensatz zum Menschen zum Erreichen des Tole-

ranzstadiums etwa 40 mg/kg nötig. Wir haben neben dieser Konzentration noch 7 mg/kg am Hund untersucht. Durch Leber- und Plasmaesterasen wird Propanidid zu narkotisch unwirksamen Metaboliten abgebaut (31). Dieser rasche Abbau ist einer der Hauptgründe für die kurze Wirkungsdauer von Propanidid. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu rund 95% durch die Nieren. Nach Verabreichung der Initialdosis schläft der Patient sofort ein, der Eingriff muß dann unverzüglich beginnen, da die gesamte Toleranz nur etwa 3 Minuten beträgt. Weitere zwei Minuten später ist der Patient zeitlich und räumlich wieder voll orientiert. Etwa 30 Minuten nach dem Aufwachen kann er entlassen werden. Im Gegensatz zu anderen Narkotika tritt sofort nach der Injektion für 2 bis 15 Atemzüge eine Hyperventilation ein, erst danach kommt es zu der üblichen Hypoventilation, eventuell mit Apnoe bis zu 30 Sekunden. Als Nebenwirkungen wurden unter anderem Erytheme (4%), Muskelzucken (6 - 30%) und Blutdruckabfall beobachtet.

Methohexital

Methohexital, ein Barbiturat, das sich von den herkömmlichen Thiobarbituraten durch das Fehlen von Schwefel im Molekül unterscheidet, ist als Brevimytal - Na^R der Firma Lilly im Handel. Brevimytal - Na^R ist das Na - Salz der alpha - dl - 1 - Methyl - 5 - Allyl - (1 - Methyl - Pentinyl - 2) - Barbitursäure, das in wässriger 1%iger Lösung zur Injektion verwendet wird (10). Da diese Lösung einen pH von 11 hat, sollte sie nicht mit sauren Lösungen wie Atropinsulfat oder

Succinylcholinchlorid gemischt werden. Die Injektionsdauer für Brevimytal - Na^R liegt zwischen 20 und 60 Sekunden und richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten. Die klinische Initialdosis für den Menschen beträgt 2 mg/kg. Wie beim Propanidid ist die klinische Dosis für den Hund wesentlich höher, beim Methohexital beträgt sie 10 mg/kg. Neben dieser Dosis haben wir noch 2 mg/kg und 20 mg/kg am Hund untersucht. Methohexital ist mit 88% noch stärker an Plasmaproteine gebunden als Propanidid (21). Abgebaut wird es vor allem durch Hydrolyse in der Leber und mit der Galle ausgeschieden. Bei einem durchschnittlichen Narkoseverlauf schläft der Patient sofort nach der Injektion ein und bleibt dann 5 bis 7 Minuten in Narkose. Die Straßenverkehrsfähigkeit erreicht er etwa 40 Minuten nach dem Aufwachen. Nach der Injektion sind Atemdepressionen, eventuell Apnoe möglich. Beobachtete Nebenwirkungen sind unter anderem Erytheme, Muskelzucken, Kreislaufdepression und Übelkeit.

B, Inhalationsnarkotikum Halothane^R

Halothane^R, ein Inhalationsnarkotikum, ist unter diesem Namen als Produkt der Firma Hoechst im Handel, von der Firma Rhein-Pharma wird es unter dem Namen Fluothane^R hergestellt. Dieses 1,1,1 - Trifluor - 2,2,Chlor - Brom - Äthan ist mit Lachgas und Sauerstoff beliebig mischbar (12). Die klinische Konzentration beträgt 0,5 bis 1,2 Vol.%, doch werden für die Einleitung der Narkose bis zum Erreichen des Toleranzstadiums bis zu 3 Vol.% verwendet. In diesen Konzentrationen ist Halothane nicht explosiv. Die tatsächlich notwendige

Konzentration hängt von der gewünschten Narkosetiefe und der Konstitution des Patienten ab. Die in unseren Versuchen untersuchte Konzentration betrug 0,7 Vol.%. 4 bis 6 Minuten nach der Einleitung mit Halothane^R ist das chirurgische Stadium erreicht, nach etwa 20 Minuten herrscht Isokonzentration im Blut. Die Patienten wachen 5 bis 15 Minuten nach Absetzen des Narkotikums auf, können jedoch am selben Tag nicht mehr entlassen werden. Die Elimination von Halothane^R erfolgt durch Abatmung. Nebenwirkungen sind eine Verminderung der Atemtiefe, Kreislaufdepressionen und Erbrechen. Ob Halothane^R nach mehrmaliger Anwendung leberschädigend wirken kann, ist noch nicht mit letzter Sicherheit geklärt.

V, Versuchsanordnung und Untersuchungsgang

Für die experimentellen Untersuchungen an den drei erwähnten Narkotika wurden Hunde verschiedener Rassen, von 19 bis 30 kg Gewicht verwendet. Insgesamt wurden 47 Untersuchungen an 31 Hunden vorgenommen.

A, Versuchsanordnung (s. Abb. 6)

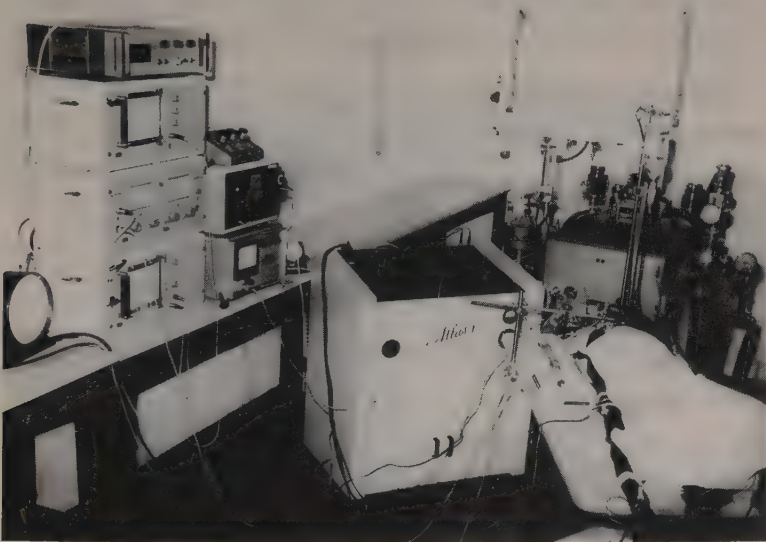


Abb. 6 : Apparativer Aufbau zur Bestimmung der Myokardkontraktilität in vivo

Nach Bestimmung des Körpergewichts (KG) wurden die Hunde mit 0,05 ml Combelen^R ad usum veterinarium pro kg Körpergewicht prämediziert. Etwa 10 Minuten darauf waren die Tiere so ruhig, daß sie intravenös betäubt werden konnten. Dazu

wurde Brevimytal - Na^R in der Dosierung von 3 mg/kg verwendet. Anschließend wurden die Hunde sofort durch intravenöse Injektion von 1 mg Lysthenon^R pro kg relaxiert und intubiert. Nach der Intubation wurde mit Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 6 : 2 entsprechend der Körperoberfläche der Versuchstiere kontrolliert beatmet. Nach Abklingen der Narkoseeinleitung waren die Hunde also in Lachgasanalgesie und relaxiert. Diese Vorbereitungen nahmen im Allgemeinen nicht mehr als 10 Minuten in Anspruch.

Sodann wurde ausgehend von einem Medianschnitt am Hals und je einem Hautschnitt an der proximalen Innenseite der vorderen Extremität das jeweilige, für die Aufnahme eines Katheters bestimmte Gefäß freipräpariert. Im Einzelnen wurden folgende Katheter gelegt:

- 1, Ein Katheter durch eine vena brachialis in den rechten Vorhof zur Farbstoffinjektion für die Herzzeitvolumenbestimmung
- 2, Ein Katheter durch die kontralaterale vena brachialis in den rechten Vorhof zur Überwachung des zentralvenösen Druckes und für eventuelle Infusionen.
- 3, Ein Katheter durch die rechte arteria carotis zur Aortenwurzel für Aortendruckmessungen und zur Aufnahme der Farbstoffverdünnungskurven.
- 4, Ein Kathetertipmanometer Kulite MCP-055-5F durch die linke arteria carotis in den linken Ventrikel zur Aufnahme der linksventrikulären Drucke.

Weiter wurden an den Extremitäten Nadelelektroden zur Ableitung des EKG angebracht. Mit dieser Versuchsanordnung

wurde die Messung folgender Größen ermöglicht: Herzzeitvolumen (HZV), mittlere Zirkulationszeit (MZZ), Aortendruck (Ao), Frequenz (Fr), Systolendauer (AZ), Diastolendauer (EZ) und linker Ventrikeldruck (LVP). Diese Parameter wurden folgendermaßen registriert:

Zur HZV - Bestimmung wurde Aortenblut mittels einer elektromotorisch getriebenen Glasspritze (Atlasautomatik 8009) durch eine planparallele Durchflußküvette (Modell ZG mit 0,6 mm Schichtdicke) gesaugt. (s. Abb. 7)



Abb. 7 : Atlas (VS 8012) - Meßkopf mit Durchflußküvette zur Bestimmung des Herzzeitvolumens, links oben Stat-hammanometer (P 23 DP)

Die von einem Atlas (VS 8012) Meßkopf gemessenen Extinktionen wurden über einen Atlasdoppeloxyrometer (Modell BD 8008) von einem Atlasrecorder (Modell AZ 8001) registriert. Die Papiergeschwindigkeit betrug hierbei 1 cm pro Sekunde. Für

die MZZ - Bestimmung wurde auf der HZV - Kurve der Zeitpunkt der Farbstoffinjektion markiert. Nach Beendigung der jeweiligen Meßreihe wurden die Farbstoffkurven planimetriert und das HZV an Hand der Gleichung von Stuart - Hamilton berechnet. Die Aortendrucke wurden von einem externen Stathammanometer (Modell P 23 DP) gemessen und über einen Atlasverstärker in einem Atlas 4 Kimograph registriert. Die Registrierung erfolgte über Galvanometer von 800 Hz mittels Lichtzeiger auf Photopapier, das eine Geschwindigkeit von 11,5 cm pro Sekunde hatte. Der mittlere Aortendruck (Aom) wurde aus dem diastolischen Aortendruck (Aod) und dem systolischen Aortendruck (Aos) nach folgender Formel berechnet: $Aom = Aod + 1/3 (Aos - Aod)$

Auf einem zweiten Atlasrecorder (Modell AZ 8001) wurde der Aortendruck etwa 10 bis 15 Sekunden lang bei einer Papiergeschwindigkeit von 1 cm/sec registriert und durch Auszählen der Herzaktionen die Herzfrequenz erhalten. Synchron mit dem Aortendruck wurde im Atlas - 4 - Kimograph das EKG registriert. Durch Ausmessen der T - R Dauer (Ende der T-Welle bis R - Zacke) konnte die Diastolendauer und durch Ausmessen der R - T Dauer die Systolendauer erhalten werden. Ebenfalls im Atlas - 4 - Kimograph, zusammen mit Aortendruck und EKG wurde der durch Kathetertipmanometer gemessene und im Hellige - Druckverstärker (Modell MA - 88 - K) verstärkte Ventrikeldruck registriert (s. Abb. 8). Die während der Untersuchung vorgenommenen Blutgasanalysen dienten lediglich als Beweis konstanter Beatungsverhältnisse und wurden nicht zur Auswertung herangezogen. Die O_2 - Sättigung wurde dabei

B, Untersuchungsgang

Die Vorbereitungen zu den Messungen nahmen mindestens ein-
einhalb Stunden in Anspruch, so daß bei Beginn der Messungen
konstante Versuchsbedingungen vorhanden waren. Da sowohl die
HZV - Messungen, als auch die Aortendruckmessungen über den
gleichen Katheter vorgenommen wurden, war eine gleichzeitige
Bestimmung beider Größen nicht möglich. Während einer Mes-
sung wurden deshalb zunächst HZV und MZZ bestimmt und an-
schließend zusammen Aortendruck, EKG, Frequenz und Ventrikel-
druck. Nach jeder Untersuchung wurden die HZV - Kurven durch
Aufnahme bekannter Farbstoffkonzentrationen und die Druck-
kurven durch Messen der Drucklinien von 0, 50, 100, 150 und 200
mmHg geeicht. Anschließend wurde der für die Untersuchung
verwendete Hund durch KCl - Injektion getötet. Bei Halothane-
untersuchungen wurde ähnlich verfahren, es wurden lediglich
andere Zeitpunkte für die einzelnen Untersuchungen gewählt.
Einen Überblick über den Ablauf einer Ultrakurz-narkotika-
untersuchung bietet Tabelle Ia, über den einer Halothaneun-
tersuchung Tabelle Ib.

Zeit (min)	Messung	Anzahl der Messungen des KI dp/dt max : IP
	0 - Linienschreibung und Druckeichung	
Kurz hintereinander	3 Kontrollwerte	3
	Blutgasanalyse I	
0 - 0,5	Injektion des Narkotikums	
1 - 10	Jede Minute eine Messung	10
10	Blutgasanalyse II	
15 und 20	Je eine Messung	2
30 - 70	Alle 10 min eine Messung	5
	Blutgasanalyse III	

Tab.Ia : Ablauf einer Ultrakurznarkotikauntersuchung

Zeit (min)	Messung	Anzahl der Messungen des KI dp/dt max : IP
	0 - Linienschreibung und Druckeichung	
Kurz hintereinander	3 Kontrollwerte	3
	Blutgasanalyse I	
0	0,7 Vol.% Halothane eingeschaltet	
5 - 60	Alle 5 min eine Messung	12
60	Halothane abgeschaltet	
60	Blutgasanalyse II	
65 und 70	Je eine Messung	2
80 - 120	Alle 10 min eine Messung	5
120	Blutgasanalyse III	

Tab.Ib : Ablauf einer Halothaneuntersuchung

VI, Ergebnisse

Propanidid, Dosis 40 mg/kg (s. Abb. 9, Tab. IIa und IIb)

Diese für Hunde klinische Dosis wurde in 7 Untersuchungen getestet. Charakteristisch war dabei der bei allen Untersuchungen beobachtete signifikante Anstieg der Frequenz (Fr) auf durchschnittlich 123% des Ausgangswertes. Das Herzzeitvolumen (HZV) stieg zunächst wegen dieser Frequenzsteigerung ebenfalls an, sank dann jedoch rapide ab und erreichte in der 7. Minute mit 79% seines Ausgangswertes den Tiefstpunkt. Ähnlich wie das Herzzeitvolumen verhielt sich das Schlagvolumen (SV), das in der 7. Minute signifikant auf 76% vermindert war. Ebenfalls in der 7. Minute erreichte der Aortendruck (Aom) signifikant mit 72% sein Minimum. Dieser Abfall der drei Kreislaufparameter wurde durch eine kontinuierliche Verschlechterung des kontraktilen Zustands des Herzens verursacht. Der Kontraktilitätsindex ($dp/dt \text{ max} : IP$) erreichte bereits in der 5. Minute mit 76% des Ausgangswertes signifikant sein Minimum. Dem anschließenden Anstieg des Kontraktilitätsindex folgten Herzzeitvolumen, Schlagvolumen und Aortendruck und erreichten zwischen der 40. und 60. Minute der Untersuchung ihren Ausgangspunkt. Die Hauptursache der Kreislaufdepression ist in der Kontraktilitätsdepression zu suchen und nicht in dem anfänglich ausgeprägten Abfall des Gefäßwiderstandes (R_{ges}). Dieser hat sich nämlich in der 7. Minute, in der CI, SI und Aom ihren Tiefstwert erreichten, seinem Ausgangswert wieder bis auf 5% genähert. Besonders unterstrichen wird die kontraktilitäts-

senkende Eigenschaft von Propanidid in dieser Dosis noch durch die Tatsache, daß der Kontraktilitätsindex trotz der starken initialen Frequenzzunahme sofort absinkt.

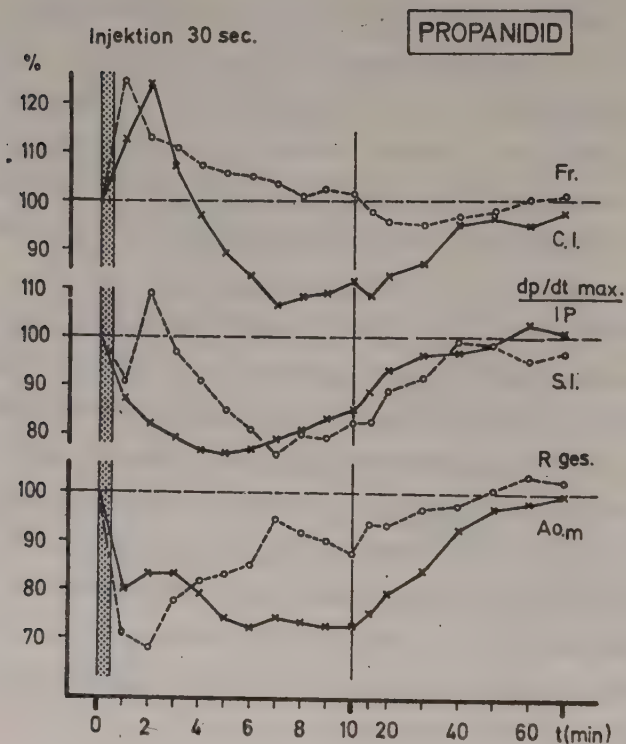


Abb.9 : Verhalten der Kreislaufparameter beim Hund nach Gabe von 40 mg Propanidid pro kg (n = 7)

	K.O. (m^2)	C.I. ($l/min/m^2$)	Fr. (min^{-1})	$\frac{dp}{dt} \max.$ IP (sec^{-1})	$t_{dp/dt \max}$ (msec)
Kontr.	0,85 $\pm$ 0,03	140 $\pm$ 2	32,8 $\pm$ 2,3	39,6 $\pm$ 1,2	38,6 $\pm$ 0,88
max.		174 $\pm$ 10	34,4 $\pm$ 1,5	40,5 $\pm$ 2,8	50,7 $\pm$ 2,92
p		< 0,02	> 0,50 NS.	> 0,50 NS.	< 0,001
min.		133 $\pm$ 8	23,9 $\pm$ 1,8	30,1 $\pm$ 1,7	38,3 $\pm$ 1,96
p		< 0,50 NS.	< 0,05	< 0,001	> 0,5 N.S.

	C.I. ($l/min/m^2$)	$\frac{dp}{dt} \max.$ (mmHg/sec)	R ges. (dyn.cm/sec)	ThBV. (l/m^2)
Kontr.	4,485 $\pm$ 0,227	5168 $\pm$ 219	3428 $\pm$ 266	0,662 $\pm$ 0,040
max.	5,505 $\pm$ 0,611	4832 $\pm$ 316	3903 $\pm$ 660	0,781 $\pm$ 0,094
p	< 0,10 N.S.	> 0,50 N.S.	< 0,50 N.S.	< 0,20 N.S.
min.	3,519 $\pm$ 0,495	3136 $\pm$ 341	2348 $\pm$ 239	0,570 $\pm$ 0,064
p	< 0,10 N.S.	< 0,001	< 0,05	< 0,30 N.S.

	AOm (mmHg)	AOs (mmHg)	AOd (mmHg)	MZZ (sec)	AZ (msec)	EZ (msec)
Kontr.	151 $\pm$ 4	193 $\pm$ 5	130 $\pm$ 4	6,9 $\pm$ 0,4	154 $\pm$ 6	290 $\pm$ 24
max.	150 $\pm$ 7	188 $\pm$ 7	130 $\pm$ 7	8,0 $\pm$ 0,7	170 $\pm$ 12	291 $\pm$ 22
p	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	< 0,2 NS.	< 0,3 NS.	> 0,5 NS.
min.	109 $\pm$ 16	141 $\pm$ 17	92 $\pm$ 16	6,1 $\pm$ 0,5	129 $\pm$ 13	221 $\pm$ 18
p	< 0,002	< 0,001	< 0,01	< 0,5 NS.	< 0,1 NS.	< 0,2 NS.

Tab. IIa : Kontroll-, Maximal- und Minimalwerte der Kreislaufparameter mit Standardabweichungen und p - Werten im Verlauf der Propandidnarkose (40 mg/kg) beim Hund (n=6)

	I	II	III
pO ₂	147 ± 1,7	92 ± 3,7	148 ± 3,5
O ₂ Sätt.	99 ± 0,4	97 ± 0,7	98 ± 0,4
pCO ₂	37 ± 2,3	44 ± 4,2	36 ± 3,0
pH	7,37 ± 0,0	7,36 ± 0,0	7,37 ± 0,0
St. Bic.	25 ± 0,3	22 ± 0,4	22 ± 0,5

Tab. IIb: Mittelwerte und Standardabweichungen der I., II. und III. arter. Blutgasanalyse im Verlauf der Propanidid-Narkose (40 mg/kg) beim Hund.

Propanidid, Dosis 7 mg/kg (s. Abb. 10, Tab. IIIa und IIIb)

Auch bei dieser für Hunde sehr geringen, für den Menschen jedoch klinischen Dosis wurde noch ein signifikanter Frequenzanstieg auf 119% beobachtet. Wie zu erwarten, war der Kontraktilitätsabfall weniger ausgeprägt, der Minimalwert des Kontraktilitätsindex, der in der 7. Minute auftrat, betrug 87% des Ausgangswertes. Schon in der 15. Minute war die Ausgangslage der Kontraktilität wieder erreicht. Das Herzzeitvolumen sank wegen der langanhaltenden Frequenzsteigerung nicht ab, das Schlagvolumen hingegen verminderte sich auf 85%. Der Abfall des Aortendrucks schien hier mehr von einer Weitstellung der Gefäße abzuhängen, als bei der vorher besprochenen Propanididkonzentration. Auch fehlte der Tiefstpunkt des Herzzeitvolumens, des Schlagvolumens und des Aortendrucks in der 7. Minute, so daß bei dieser Dosierung sowohl der Kontraktilitätsabfall, als auch die Gefäßweitstellung für die Kreislaufdepression verantwortlich sein dürften.

Methohexital, Dosis 10 mg/kg (s. Abb. 11, Tab. IVa und IVb)

Die für Hund klinische Dosis von Methohexital wurde in sechs Untersuchungen getestet. Der Kontraktilitätsabfall war nicht so ausgeprägt wie bei Epontol^R, das Minimum des Kontraktilitätsindex wurde in der 2. Minute bei 82% des Ausgangswertes gefunden. In der 5. Minute war Ausgangswert wieder erreicht, anschließend war sogar eine überschießende Reaktion bis etwa 110% des ursprünglichen Kontraktilitätsindex zu beobachten. Da eine geringe, langanhaltende Frequenzsteigerung ein-

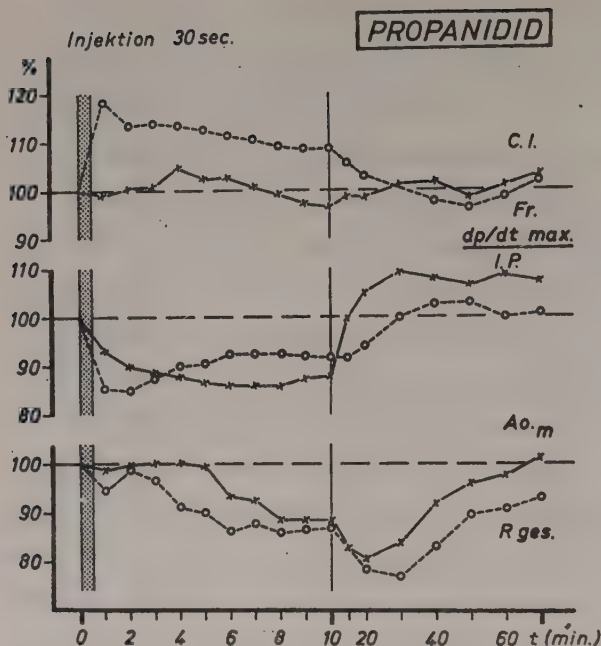


Abb.10 : Verhalten der Kreislaufparameter beim Hund nach
Gabe von 7 mg Propanidid pro kg (n = 6)

trat und die Kontraktilität ab der 5. Minute höher war, als vor der Untersuchung, stieg das Herzzeitvolumen nach einem anfänglichen Abfall (97%) auf 116% seines ursprünglichen Wertes an. Nicht ganz so stark war wegen der Frequenzsteigerung der Anstieg des Schlagvolumens. Im Gegensatz dazu wurde ein signifikanter Abfall des Aortendruckes auf 66% in der 1. Minute gefunden. Dieser Abfall beruhte im Wesentlichen auf einer langanhaltenden starken Gefäßweitstellung. Der Gefäßwiderstand sank auf 68% in der 1. Minute, lag in der

	K.O. (m^2)	Fr. (min^{-1})	S.I. (ml/m^2)	$\frac{dp}{dt} \max$ IP (sec^{-1})	$t_{dp/dt \max}$ (msec)
Kontr.	1,04 $\pm$ 0,05	142 $\pm$ 6	27,4 $\pm$ 0,7	36,0 $\pm$ 2,8	45,3 $\pm$ 3,7
max.		168 $\pm$ 12	28,1 $\pm$ 1,6	39,3 $\pm$ 4,4	54,8 $\pm$ 9,2
p		< 0,05	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	< 0,3 NS.
min.		137 $\pm$ 8	23,3 $\pm$ 1,3	30,7 $\pm$ 4,3	38,3 $\pm$ 3,7
p		> 0,5 NS.	< 0,02	< 0,5 NS.	< 0,4 NS.

	C.I. ($l/min/m^2$)	$dp/dt \max$. (mmHg/sec)	R.ges. (dyn.cm/sec)	Th.Bv (l/m^2)
Kontr.	4,243 $\pm$ 0,326	4783 $\pm$ 316	3199 $\pm$ 248	0,672 $\pm$ 0,037
max.	4,435 $\pm$ 0,497	5538 $\pm$ 522	3158 $\pm$ 388	0,714 $\pm$ 0,070
p	> 0,5 N.S.	< 0,3 N.S.	> 0,5 N.S.	> 0,5 N.S.
min.	4,086 $\pm$ 0,454	3808 $\pm$ 402	2454 $\pm$ 316	0,587 $\pm$ 0,062
p	> 0,5 N.S.	< 0,2 N.S.	< 0,3 N.S.	< 0,3 N.S.

	Aom (mmHg)	Aos (mmHg)	Aod (mmHg)	MZZ (sec)	AZ (msec)	EZ (msec)
Kontr.	159 $\pm$ 4	183 $\pm$ 5	147 $\pm$ 4	9,9 $\pm$ 0,5	188 $\pm$ 6	238 $\pm$ 19
max.	162 $\pm$ 6	190 $\pm$ 8	145 $\pm$ 9	10,8 $\pm$ 1,0	180 $\pm$ 13	250 $\pm$ 45
p	> 0,5 NS.	< 0,5 NS.	> 0,5 NS.	< 0,5 NS.	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.
min.	128 $\pm$ 18	157 $\pm$ 18	114 $\pm$ 18	9,5 $\pm$ 0,9	158 $\pm$ 9	203 $\pm$ 15
p	< 0,02	< 0,1 NS.	< 0,02	> 0,5 NS.	< 0,02	< 0,5 NS.

Tab.IIIa : Kontroll -,Maximal - und Minimalwerte der Kreislaufparameter mit Standardabweichungen und p - Werten nach Gabe von 7 mg/kg Propanidid beim Hund (n = 6)

	I	II	III
pO ₂	139 ± 8,1	140 ± 9,4	139 ± 4,2
O ₂ Sätt.	98,5 ± 0,4	98,5 ± 0,4	98,5 ± 0,3
pCO ₂	33,5 ± 2,8	39,5 ± 2,4	37 ± 1,1
pH	7,36 ± 0,0	7,33 ± 0,0	7,37 ± 0,0
St. Bic.	20,0 ± 0,8	20,0 ± 1,0	22 ± 1,1

Tab. IIIB: Mittelwerte und Standardabweichungen der I., II. und III. arter. Blutgasanalyse nach Gabe von 7 mg/kg Propanidid beim Hund.

10. Minute immer noch bei 76% und erreichte seinen Ausgangswert erst wieder in der 50. Minute. Rascher, als nach der langanhaltenden Widerstandsverminderung zu erwarten war, kehrte der Aortendruck wieder in Ausgangsnähe zurück, was im Wesentlichen durch die überschießende Kontraktilitätsreaktion bewirkt wurde.

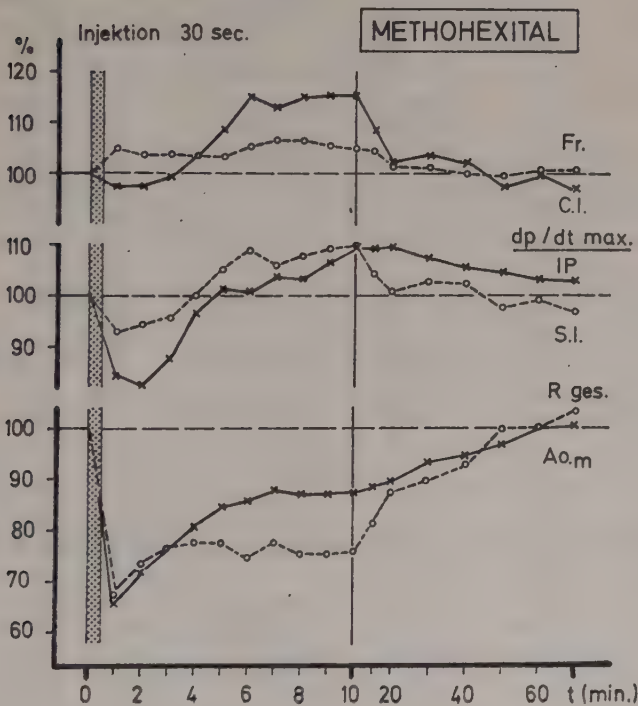


Abb.11 : Verhalten der Kreislaufparameter beim Hund nach
Gabe von 10 mg Methohexital pro kg (n = 6)

	K.O. (m^2)	Fr. (min^{-1})	S.I. (ml/m^2)	$\frac{dp}{dt} \max$ IP (sec^{-1})	$t_{dp/dt \max}$ (msec)
Kontr.	0,932 $\pm$ 0,012	181 $\pm$ 5	22,3 $\pm$ 3,3	47,7 $\pm$ 1,5	31,0 $\pm$ 0,5
max.		193 $\pm$ 11	23,5 $\pm$ 2,3	52,3 $\pm$ 2,9	39,1 $\pm$ 2,6
p		<0,5 NS.	<0,3 NS.	<0,2 NS.	<0,001
min.		180 $\pm$ 10	20,0 $\pm$ 4,5	39,3 $\pm$ 2,5	28,6 $\pm$ 2,3
p		<0,5 NS.	>0,5 NS.	<0,02	<0,2 NS.

	C.I. ($l/min/m^2$)	$\frac{dp}{dt} \max.$ ($mmHg/sec$)	R. ges. ($dyn.cm/sec$)	Th.Bv. (l/m^2)
Kontr.	3,835 $\pm$ 0,403	7504 $\pm$ 229	5800 $\pm$ 959	0,560 $\pm$ 0,035
max.	4,430 $\pm$ 0,434	7773 $\pm$ 661	4934 $\pm$ 668	0,639 $\pm$ 0,059
p	<0,5 N.S.	>0,5 N.S.	>0,5 N.S.	<0,3 N.S.
min.	3,724 $\pm$ 0,628	4557 $\pm$ 1006	3358 $\pm$ 270	0,555 $\pm$ 0,060
p	>0,5 N.S.	<0,001	<0,2 N.S.	>0,5 N.S.

	Aom ($mmHg$)	Aos ($mmHg$)	Aod ($mmHg$)	MZZ (sec)	AZ ($msec$)	EZ ($msec$)
Kontr.	191 $\pm$ 3	229 $\pm$ 5	169 $\pm$ 4	10,1 $\pm$ 0,8	158 $\pm$ 2	165 $\pm$ 7
max.	192 $\pm$ 8	230 $\pm$ 9	171 $\pm$ 4	14,2 $\pm$ 4,1	158 $\pm$ 7	185 $\pm$ 15
p	>0,5 NS.	>0,5 NS.	>0,5 NS.	<0,2 NS.	>0,5 NS.	<0,2 NS.
min.	126 $\pm$ 17	120 $\pm$ 24	92 $\pm$ 21	9,2 $\pm$ 1,4	143 $\pm$ 6	160 $\pm$ 6
p	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5 NS.	<0,002	>0,5 NS.

Tab.IVa : Kontroll -,Maximal - und Minimalwerte der Kreislaufparameter mit Standardabweichungen und p - Werten im Verlauf der Methohexitalnarkose (10 mg/kg) beim Hund (n = 6)

	I	II	III
pO ₂	148 ± 1,5	148,5 ± 1,3	150 ± 0,0
O ₂ Sätt.	98,5 ± 0,2	98,5 ± 0,2	98,5 ± 0,2
pCO ₂	33,5 ± 2,6	34 ± 4,1	38 ± 3,3
pH	7,38 ± 0,0	7,33 ± 0,0	7,38 ± 0,0
St. Bic.	23 ± 0,9	21,5 ± 0,5	23 ± 1,0

Tab. IVb : Mittelwerte und Standardabweichungen der I., II. und III. arter. Blutgasanalyse im Verlauf der Methohexital-Narkose (10 mg/kg) beim Hund.

Methohexital, Dosis 2 mg/kg (s. Abb. 12, Tab. Va und Vb)

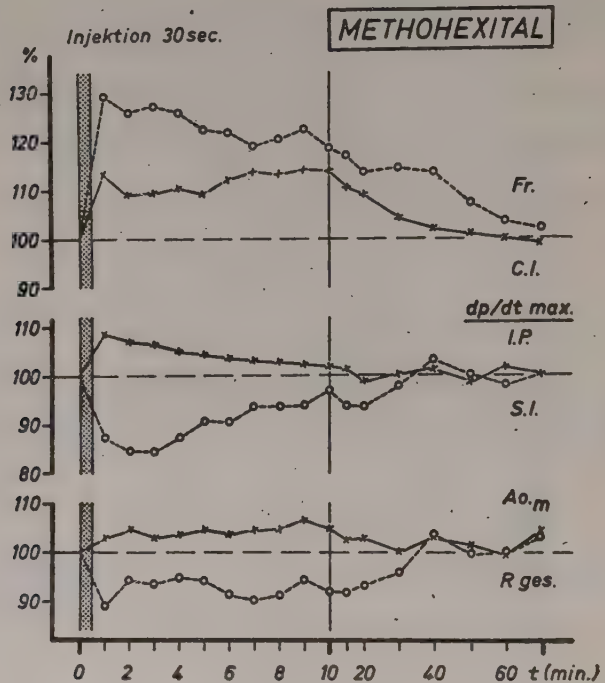


Abb. 12 : Verhalten der Kreislaufparameter beim Hund nach Gabe von 2 mg/kg (n = 11)

Bei dieser für den Hund subklinischen, für den Menschen klinischen Dosis - sie wurde in 11 Untersuchungen getestet - trat ein überraschendes Phänomen ein. Die geringe Konzentration von Methohexital wirkte auf Herz und Kreislauf anregend. Zwar war auch hier die für Methohexital typische Widerstandsverminderung zu beobachten, doch der niedrigste Wert des Gesamtwiderstandes betrug immer noch 89%. Dafür

	K.O. (m^2)	Fr. (min^{-1})	S.I. (ml/m^2)	$\frac{dp/dt \max}{IP}$ (sec^{-1})	$t_{dp/dt \max}$ (msec)
Kontr.	0,92 $\pm$ 0,02	148 $\pm$ 4	32 $\pm$ 1	36,5 $\pm$ 1,2	41,6 $\pm$ 1,6
max.		191 $\pm$ 8	33 $\pm$ 3	39,6 $\pm$ 2,1	42,8 $\pm$ 3,2
p		< 0,001	> 0,5 NS.	< 0,3 NS.	> 0,5 NS.
min.		151 $\pm$ 8	27 $\pm$ 2	36,0 $\pm$ 1,9	38,7 $\pm$ 1,7
p		> 0,5 NS.	< 0,1 NS.	> 0,5 NS.	< 0,5 NS.

	C.I. ($l/min/m^2$)	dp/dt max. (mmHg/sec)	R ges. (dyn.cm/sec)	Th.Bv. (l/m^2)
Kontr.	4,576 $\pm$ 0,174	5449 $\pm$ 300	2760 $\pm$ 123	0,641 $\pm$ 0,031
max.	5,170 $\pm$ 0,377	6192 $\pm$ 404	2880 $\pm$ 217	0,690 $\pm$ 0,058
p	< 0,2 N.S.	< 0,001	> 0,5 N.S.	< 0,5 N.S.
min.	4,516 $\pm$ 0,310	5388 $\pm$ 438	2460 $\pm$ 159	0,622 $\pm$ 0,050
p	> 0,5 N.S.	< 0,3 N.S.	< 0,3 N.S.	> 0,5 N.S.

	Aom (mmHg)	Aos (mmHg)	Aod (mmHg)	AZ (msec)	EZ (msec)	MZZ (sec)
Kontr.	137 $\pm$ 4	170 $\pm$ 4	122 $\pm$ 3	150 $\pm$ 8	254 $\pm$ 8	9,2 $\pm$ 0,5
max.	146 $\pm$ 3	177 $\pm$ 5	130 $\pm$ 3	151 $\pm$ 11	249 $\pm$ 18	9,6 $\pm$ 0,9
p	< 0,2 NS.	< 0,5 NS.	< 0,2 NS.	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.
min.	136 $\pm$ 5	167 $\pm$ 7	122 $\pm$ 7	130 $\pm$ 11	193 $\pm$ 9	8,2 $\pm$ 0,8
p	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	< 0,3 NS.	< 0,001	< 0,5 NS.

Tab. Va : Kontroll-, Maximal- und Minimalwerte der Kreislaufparameter mit Standardabweichungen und p - Werten nach Gabe von 2 mg/kg Methohexital beim Hund (n = 11)

	I	II	III
pO ₂	141 ± 3,1	140 ± 3,5	138,5 ± 3,5
O ₂ Sätt.	98 ± 0,4	98 ± 0,3	98 ± 0,5
pCO ₂	34 ± 2,2	36,5 ± 2,2	34,5 ± 2,3
pH	7,41 ± 0,0	7,40 ± 0,0	7,42 ± 0,0
St. Bic.	22,5 ± 0,8	23 ± 0,8	23 ± 0,7

Tab. Vb : Mittelwerte und Standardabweichungen der I., II. und III. arter. Blutgasanalyse nach Gabe von 2 mg/kg Methohexital beim Hund.

stieg jedoch die Frequenz auf 129%, das Herzzeitvolumen auf 114% und sogar der Aortendruck auf 106% des Ausgangswertes. Der maximale Kontraktilitätsindex lag bei 109%. Lediglich das Schlagvolumen war, wie man nach der starken Frequenzsteigerung erwarten konnte, stark erniedrigt. Bis zum Ende der Untersuchung hatten alle Parameter ihre Ausgangswerte wieder erreicht.

Methohexital, Dosis 20 mg/kg (s. Abb. 13, Tab. VIa und VIb)

Diese Überdosis wurde in 4 Untersuchungen geprüft, allerdings starb ein Hund kurz nach der Injektion des Narkotikums, so daß nur von 3 Untersuchungen vollständige Ergebnisse vorliegen. Es wurde hier ein starkes, signifikantes Absinken aller untersuchten Kreislaufgrößen beobachtet. Der Kontraktilitätsindex sank auf 57%, das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen ebenfalls. Der Kreislaufwiderstand sank auf 46%, der Aortendruck sogar auf 28%. Bei dieser ausgeprägten Kreislaufdepression war es nicht weiter verwunderlich, daß ein Hund die Verabreichung der Überdosis nicht überlebte.

Halothane 0,7 Vol.% (s. Abb. 14, Ta. VIIa und VIIb)

Die Auswirkungen von 0,7 Vol.% Halothane wurden in 14 Untersuchungen getestet. Auch bei Halothane war eine geringe Frequenzsteigerung während der Narkose zu beobachten, nach Absetzen von Halothane pendelte die Frequenz um ihre Ausgangswerte. Die nicht sehr ausgeprägte Frequenzsteigerung auf 109% bewirkte keine Erhöhung des Herzzeitvolumens, dieses sank sogar auf 91% ab. Parallel dazu ging auch das Schlagvolumen

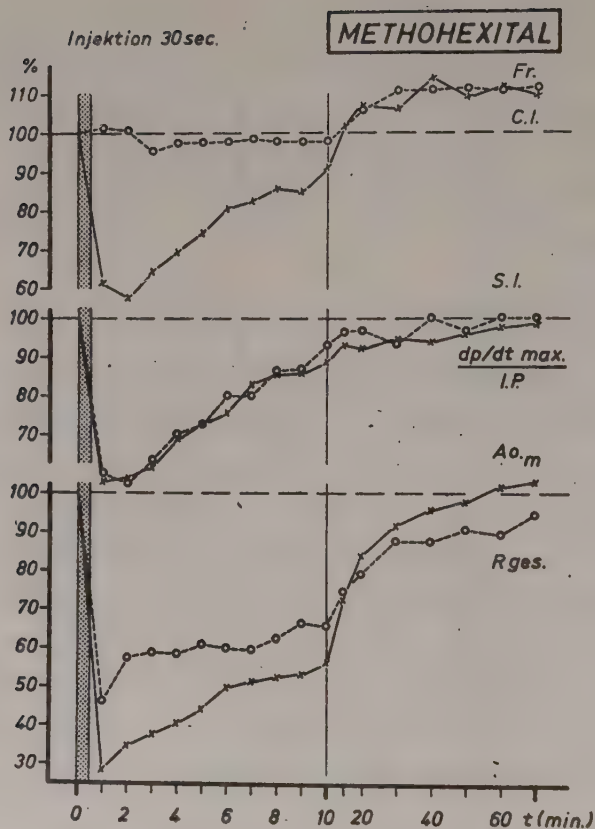


Abb. 13 : Verhalten der Kreislaufparameter beim Hund nach
Gabe von 20 mg Methohexital pro kg ($n = 3$)

auf 88% zurück. Der Grund dafür ist der Abfall des Kontrakti-
litätsindex, der bis zum Erreichen konstanter Halothanekon-
zentration im Blut (um die 20. Minute) kontinuierlich ab-
nahm und dann um 85% des Ausgangswertes pendelte. Der Wider-
stand sank nur auf 94% und erreichte noch während der Halo-

	K.O. (m ²)	Fr. (Min ⁻¹)	S.I. (ml/m ²)	$\frac{dp}{dt} \max$ IP ₁ (sec ⁻¹)	$t_{dp/dt \max}$ (msec)
Kontr.	0,906 ± 0	133 ± 11	30 ± 2	25,2 ± 1,6	61,6 ± 4,1
max.		148 ± 9	30 ± 1	24,7 ± 1,8	102,0 ± 4,9
p		< 0,5 NS.	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	< 0,001
min.		127 ± 8	17 ± 3	14,5 ± 0,7	61,0 ± 4,0
p		> 0,5 NS.	< 0,005	< 0,005	> 0,5 NS.

	C.I. (l/min/m ²)	$\frac{dp}{dt} \max$. (mmHg/sec)	R ges. (dyn.cm/sec)	Th.Bv. (l/m ²)
Kontr.	3,919 ± 0,185	3410 ± 297	3038 ± 176	0,777 ± 0,018
max.	4,450 ± 0,569	3666 ± 471	2878 ± 121	0,856 ± 0,081
p	< 0,3 NS.	> 0,5 NS.	< 0,5 NS.	< 0,2 NS.
min.	2,237 ± 0,388	605 ± 122	1403 ± 243	0,680 ± 0,051
p	< 0,002	< 0,001	< 0,001	< 0,05

	Aom (mmHg)	Aos (mmHg)	Aod (mmHg)	Mzz (sec)	AZ (msec)	EZ (msec)
Kontr.	135 ± 7,1	177 ± 10,0	108 ± 7	12,1 ± 0,2	137 ± 7	334 ± 38
max.	139 ± 1,8	183 ± 6,0	117 ± 1	18,1 ± 3,3	143 ± 9	333 ± 20
p	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	< 0,5 NS.	< 0,02	< 0,5 NS.	> 0,5 NS.
min.	38 ± 7,1	51 ± 8,8	32 ± 8	11,8 ± 1,8	130 ± 9	277 ± 15
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,5 NS.	< 0,5 NS.	< 0,5 NS.

Tab.VIa : Kontroll - Maximal - und Minimalwerte der Kreislaufparameter mit Standardabweichungen und p - Werten nach Gabe von 20 mg/kg Methohexital beim Hund (n = 3)

	I	II	III
pO ₂	—	—	—
O ₂ Sätt.	97,5 ± 0,3	98,5 ± 0,7	97,5 ± 0,3
pO ₀₂	41 ± 3,2	48 ± 6,0	48 ± 5,2
pH	7,37 ± 0,0	7,33 ± 0,1	7,33 ± 0,0
St. Bic.	23,5 ± 2,0	23 ± 2,3	23 ± 1,9

Tab. VIIb : Mittelwerte und Standardabweichungen der I., II. und III. arter. Blutgasanalyse nach Gabe von 20 mg/kg Methohexital beim Hund.

thanegabe seinen Ausgangswert, stieg sogar bis auf 114% an. Der Aortendruck war auf maximal 90% vermindert und kehrte etwas später als der Widerstand auf seine Normalwerte zurück. Alle Kreislaufparameter erreichten in der Erholungsphase ihre ursprünglichen Werte oder überschritten diese sogar geringsfügig.

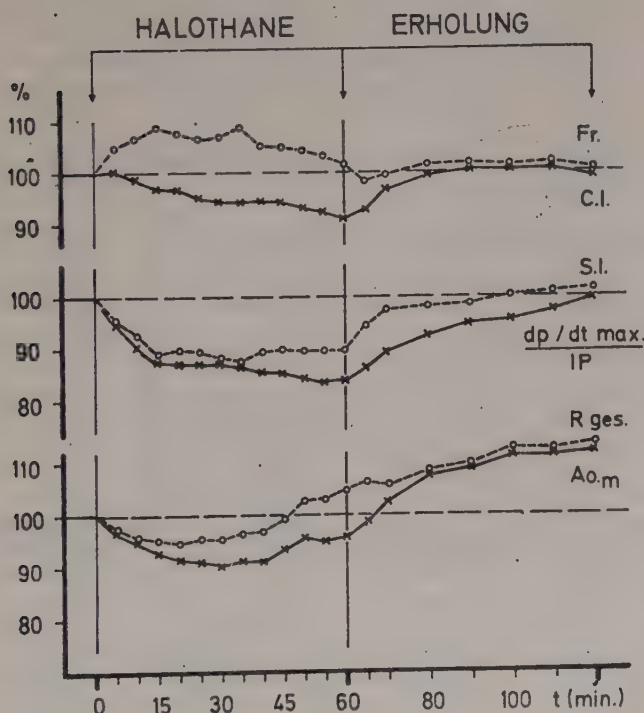


Abb.14 : Verhalten der Kreislaufparameter beim Hund während und nach Verabreichung von 0,7 Vol.% Halothane (n = 14)

	K.O. (m ²)	Fr. (min ⁻¹)	S.I. (ml/m ²)	$\frac{dp}{dt} \max$ IP (sec ⁻¹)	$t_{dp/dt \max}$ (msec)
Kontr.	1,05 ± 0,04	169 ± 8	25,4 ± 2,5	27,4 ± 2,1	60 ± 2,9
max.		184 ± 10	25,6 ± 2,0	27,3 ± 2,1	74 ± 6,1
p		< 0,3 NS	< 0,5 NS.	> 0,5 NS.	< 0,05
min.		166 ± 7	22,1 ± 1,9	22,9 ± 2,2	59 ± 8,4
p		> 0,5 NS	< 0,4 NS.	< 0,2 NS.	> 0,5 NS.

	C.I. (l/min/m ²)	$\frac{dp}{dt} \max$ (mmHg/sec)	R ges. (dyn.cm/sec)	Th.Bv. (l/m ²)
Kontr.	4,152 ± 0,399	3804 ± 239	2718 ± 265	0,607 ± 0,031
max.	4,171 ± 0,298	3932 ± 512	2755 ± 290	0,660 ± 0,037
p	> 0,5 NS,	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.	< 0,5 NS.
min.	3,790 ± 0,263	2787 ± 475	2508 ± 223	0,614 ± 0,049
p	< 0,5 NS.	< 0,05	> 0,5 NS.	> 0,5 NS.

	Aom (mmHg)	Aos (mmHg)	Aod (mmHg)	MZZ (sec)	AZ (msec)	EZ (msec)
Kontr.	133 ± 6	147 ± 4	121 ± 3	9,5 ± 0,3	150 ± 4	209 ± 7
max.	149 ± 6	177 ± 7	138 ± 5	10,2 ± 0,7	154 ± 6	234 ± 20
p	< 0,1 NS.	< 0,001	< 0,02	< 0,3 NS.	> 0,5 NS	< 0,2 NS
min.	120 ± 6	141 ± 7	111 ± 6	9,2 ± 0,4	144 ± 7	179 ± 11
p	< 0,2 NS	< 0,5 NS	< 0,2 NS	> 0,5 NS	> 0,5 NS	< 0,05

Tab.VIIa : Kontroll - Maximal - und Minimalwerte der Kreislaufparameter mit Standardabweichungen und p - Werten im Verlauf der Halothane - Narkose (0,7 Vol%) beim Hund (n = 14)

	I	II	III
pO ₂	132 ± 6,4	132 ± 6,9	131 ± 6,2
O ₂ Sätt.	97 ± 0,3	97 ± 0,4	97 ± 0,4
pCO ₂	36 ± 1,0	38 ± 0,8	38 ± 1,9
pH	7,41 ± 0,0	7,41 ± 0,0	7,41 ± 0,0
St. Bic.	21,8 ± 0,4	23,0 ± 0,7	22,7 ± 0,8

Tab. VIIb : Mittelwerte und Standardabweichungen der I., II. und III. arter. Blutgasanalyse im Verlauf der Halothane-Narkose (0,7 Vol%) beim Hund.

VII, Diskussion

A, Ergebnisse

Ein Vergleich der bei unseren Versuchen gefundenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Autoren soll zunächst eine Bestätigung der angewandten Methodik bringen.

Da in dieser Arbeit vor allem die Kontraktilitätsänderungen durch die drei Narkotika untersucht werden sollten, aber bis jetzt nur von Krayenbühl Meßreihen mit dem auch von uns verwendeten Kontraktilitätsindex vorliegen (20), lassen sich absolute Vergleiche nur mit den Ergebnissen Krayenbühls durchführen. Voraussetzung dafür war, daß nur bezüglich der Myokardkontraktilität unbeeinflusste Hunde verglichen wurden. Deshalb konnten nur die vor jedem Versuch gemessenen Kontrollwerte zueinander in Relation gesetzt werden. Krayenbühl fand in 127 Kontrollmessungen einen Wert von $39,1 \pm 7,4 \text{ sec}^{-1}$ für den Kontraktilitätsindex $dp/dt \text{ max}$: IP beim Hund. Dieser Wert weicht nur um 2,25% von dem in unserer Arbeit in 138 Kontrollmessungen mit $40,0 \pm 1,7 \text{ sec}^{-1}$ bestimmten Wert ab.

Für weitere Vergleiche bieten sich vor allem die in unseren Halothaneuntersuchungen gewonnenen Ergebnisse an, da dieses Mittel sowohl am Papillarmuskel als auch am Herzen in situ von anderen Autoren bezüglich seiner kontraktilitätssenkenden Wirkung untersucht wurde. Außerdem lassen sich die am Papillarmuskel und am Ganztier erhaltenen Ergebnisse bei Halothaneuntersuchungen gut vergleichen, da bei Halothane nach etwa 20 Minuten Isokonzentration im Blut auftritt. Die

von Soga und anderen gemessene Kontraktilitätsdepression auf 86% im Papillarmuskelversuch bei 0,7 Vol.% Halothane (42) stimmt sehr gut mit dem in der vorliegenden Arbeit gemessenen Abfall des Kontraktilitätsindex beim Hund auf 84% überein. Auch Goldberg (13) hat Halothane am Papillarmuskel getestet und fand, allerdings bei anderen als der von uns getesteten Konzentrationen, einen Kontraktilitätsabfall auf Halothane und eine schnelle Rückkehr zu den Ausgangswerten in der Erholungsphase. Morrow fand wie Goldberg einen der Halothanekonzentration proportionalen Abfall der Kontraktilität (29). Die Kontraktilität sank bei Morrow wie bei unseren Versuchen zu Beginn der Halothaneanwendung kontinuierlich. Weitere Vergleiche sind hier nicht möglich, da Morrow die Kontraktilität bei offenem Thorax maß und schon vor Erreichen des "steady state" die Halothanezufuhr abbrach. Auch die von Shimosato durchgeführten Halothaneuntersuchungen lassen sich nicht direkt mit den von uns vorgenommenen vergleichen, obwohl auch er einen Kontraktilitätsabfall beobachtete (37), da Shimosato die Kontraktilität mittels Ventrikelfunktionskurven (6) charakterisierte und andere Konzentrationen als wir untersuchte. Eine Gemeinsamkeit zeigen jedoch alle drei Arbeiten mit der vorliegenden : Auf Halothaneanwendung hin kommt es zu einem Absinken der Myokardkontraktilität und nach Absetzen des Narkotikums zu einer raschen Rückkehr zur Ausgangslage. Die von uns getestete Halothanedosis kann somit in Anbetracht der verhältnismäßig geringen Kreislaufdepression ohne große Gefahr für Herz und Kreislauf auch über längere Zeit

verabreicht werden.

Da über Propanidid bis jetzt keine Kontraktilitätsuntersuchungen von anderen Autoren vorliegen, können für Vergleiche nur hämodynamische Parameter herangezogen werden. Außerdem können die an verschiedenen Säugetieren gemachten Untersuchungen von Epontol^R nur mit großen Einschränkungen verglichen werden. Lorenz u.a. entdeckten, daß eine Epontolinjektion eine signifikante Erhöhung des Histaminspiegels bewirkt. (8,25,26). Diese Histaminfreisetzung wird nur beim Hund und der Katze vom Lösungsvermittler für Propanidid in Epontol^R hervorgerufen (25,52), während am Menschen Cremophor - EL diese Wirkung nicht zeigt. Da jedoch der Blutdruck durch Histamin drastisch gesenkt wird, sind die am Hunde gewonnenen Ergebnisse quantitativ nicht auf den Menschen übertragbar, weil Propanidid somit den Kreislauf von Hund und Mensch verschieden beeinflußt. In den Arbeiten von Lorenz äußert sich dieser Unterschied sowohl durch das verschiedene Ausmaß der Blutdrucksenkung, als auch durch die verschiedenen Zeitpunkte der Blutdruckminima. Die Versuche von Lorenz erhärten außerdem die von uns gewonnenen Ergebnisse, da Lorenz wie wir zwischen der 5. und 7. Minute nach der Epontolinjektion die maximale Blutdrucksenkung beim Hund beobachtete.

Für deinen Vergleich der Propanididwirkung auf den Kreislauf ist die Arbeit von Schorer (37) gut geeignet, da auch Schorer unter anderem an künstlich beatmeten Hunden seine Untersuchungen machte. Er beobachtete wie wir einen initialen Frequenzanstieg nach Epontolinjektion und damit verbun-

den ein Maximum des Herzzeitvolumens und des Schlagvolumens in der 2. Minute. Auch bei Schorer erreicht die Frequenz in der 10. Minute wieder ihre Ausgangswerte. Ebenfalls eine gute Übereinstimmung besteht bei den Zeitpunkten für das Aortendruck - und Schlagvolumenminimum. Schorer maß in der 6. Minute eine Verminderung des Aortendrucks auf 50% und des Schlagvolumens auf 80%, allerdings sinkt bei seiner Untersuchung das Schlagvolumen in der 10. Minute nochmals auf 72%. Verglichen mit den von uns gemessenen Minima - 72% des Aortendrucks und 76% des Schlagvolumens - liegen die Werte Schorers erstaunlich tief, besonders wenn man bedenkt, daß Schorer 20 mg Propanidid pro kg verabreichte, wir hingegen 40 mg/kg. Diese ausgeprägte Kreislaufdepression ist jedoch gut damit zu erklären, daß Schorer zur Narkoseeinleitung eine Nembutalnarkose verwendete, die selbst schon negativ inotrop wirkt (20). Außerdem spritzte er Epontol^R in 5 bis 10 Sekunden, was die blutdrucksenkende Wirkung von Epontol^R bei seinen Versuchen noch verstärkt hat.

Eine interessante Übereinstimmung besteht auch zwischen den in dieser Arbeit in der 7. Minute gefundenen Minima der hämodynamischen Parameter und der Tatsache, daß in den Fällen von Herzstillstand, die Stoffregen beschreibt (1), diese extremen Abfälle der Herzfunktion beim Menschen in der 6. bis 8. Minute nach Epontolinjektion auftraten. Es drängt hierbei unwillkürlich die Frage auf, ob diese Kreislaufzwischenfälle beim Menschen nicht besondere Ausnahmen darstellen, bei denen doch Histamin auf Cremophor - EL hin freigesetzt wird und die nach Lorenz (25) durch Antihistaminika viel von ihrer

Gefährlichkeit einbüßen würden.

Langrehr stellt in einer Arbeit (23), gestützt durch die Untersuchungen von Wirth und Hoffmeister (52), die Behauptung auf, daß der Blutdruckabfall bei Hunden nach Epontolgabe nur auf eine Weitstellung der Gefäße zurückzuführen sei und daß eine Verminderung der Myokardkontraktilität nicht zu erwarten sei. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch genau das Gegenteil. Der starke Aortendruckabfall wird vor allem durch die Verminderung der Myokardkontraktilität hervorgerufen, die Weitstellung der Gefäße hingegen ist an dem maximalen Aortendruckabfall nur mehr in geringem Maße beteiligt.

Weiter dürfte die Aussage in der Gebrauchsanweisung für Epontol^R (11), daß der Blutdruck bereits in der 2. Minute seine Ausgangswerte wieder erreiche und überschreite zu optimistisch sein. Versuche am Hund können diese Frage allerdings nicht restlos klären, darüber können nur Untersuchungen am Menschen direkten Aufschluß geben.

Über Methohexital liegen bis jetzt leider kaum Messungen anderer Autoren vor, so daß eine Überprüfung und ein Vergleich der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse über die Wirkung von Methohexital auf Herz und Kreislauf nicht möglich ist. Interessant dürfte jedoch der Vergleich von Methohexital und Propanidid sein, da beide das gleiche Anwendungsgebiet haben. Betrachtet man die von der jeweiligen klinischen Dosis hervorgerufene Kontraktilitätsdepression, so liegt der absolute Wert von Propanidid nur gering unter dem von Methohexital (s. Abb. 15). Während jedoch bei Methohexital die

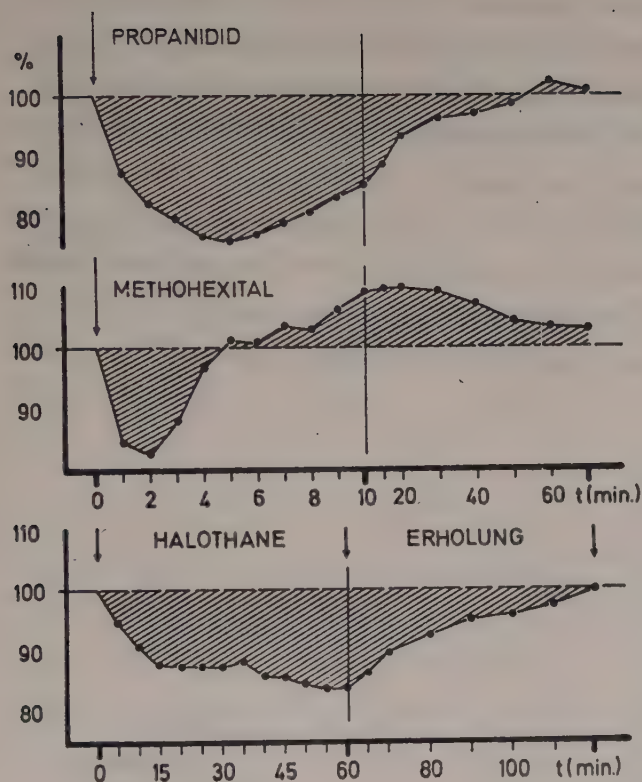


Abb.15 : Vergleich der Wirkung von Propomid, Methohexital und Halothane auf die Mykardkontraktilität beim Hund.

Kontraktilität in der 5. Minute ihren Ausgangswert wieder erreicht hat, hält die negativ inotrope Wirkung nach Propomid wesentlich länger an - in der 10. Minute liegt der Kontraktilitätsindex noch 15% unter seinem Ausgangswert - so daß die ungünstige Kreislaufwirkung von Epontol^R vor

allem auf die lange Dauer der Kontraktilitätsdepression zurückzuführen ist. So ist das Produkt aus Kontraktilitätsabfall und dessen Dauer bei Verabreichung der jeweiligen klinischen Dosis bei Propanidid etwa achtmal so hoch wie bei Methohexital. Diese wesentlich längere Dauer der Kontraktilitätsdepression bei Propanidid gegenüber der bei Methohexital ist auf die höhere klinische Dosis und die höhere Serumkonzentration zurückzuführen (Propanidid ist nur zu 73% an Eiweiß gebunden, Methohexital zu 88%) (s. Abb. 16)

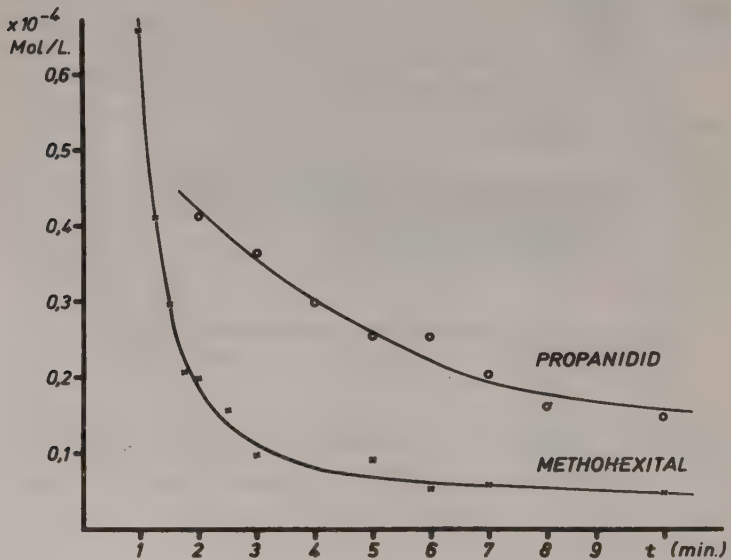


Abb.16 : Blutkonzentration von Propanidid (7 mg/kg) und Methohexital (2 mg/kg) im Verlauf der Narkose beim Menschen (42)

In gleicher Konzentration am isolierten Papillarmuskel getestet wirken nämlich beide Narkotika gleich negativ inotrop (42).Bei Methohexital sinkt außerdem der Kontraktilitätsindex proportional zur verabreichten Dosis,dies ist in Abb. 17 dargestellt.

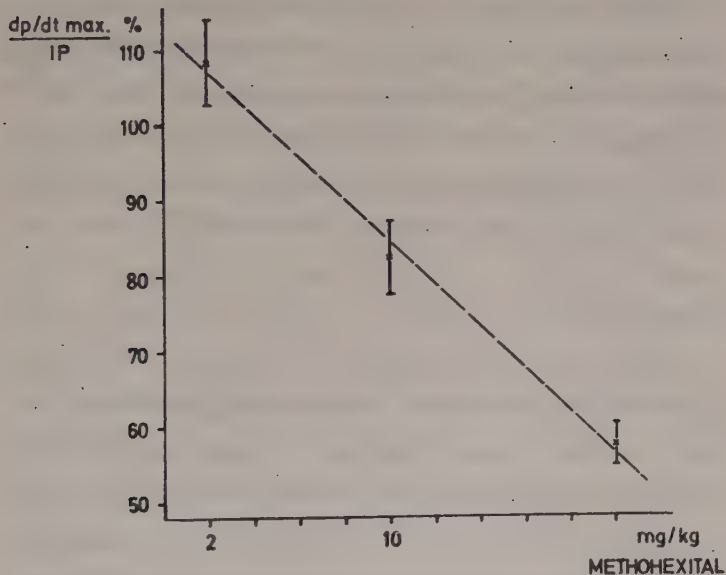


Abb.17 : Abhängigkeit der maximalen Kontraktilitätsdepression von der verabreichten Dosis Methohexital beim Hund

Auch bei Propanidid ist diese Proportionalität wahrscheinlich, doch bei nur zwei gemessenen Konzentrationen von Propanidid ließ sich keine Dosiswirkungskurve aufstellen.

Der Aortendruck sinkt bei einer klinischen Dosis von Propanidid (72%) nicht ganz so stark wie bei Methohexital (66%) allerdings sind die Ursachen für diese Erscheinung sehr verschieden : Methohexital wirkt vor allem durch Gefäßweitung blutdrucksenkend, während bei Propanidid der Grund für diese Nebenwirkung in der langanhaltenden Depression der Myokardkontraktilität liegt. Diskutierenswerte Gründe für diese Kreislaufwirkungen der beiden Narkotika könnten unter anderem eine direkte Beeinträchtigung der kontraktilen Elemente der Myokardfibrillen, die Histaminfreisetzung durch Epontol^R und eine Betarezeptorenblockade (9) sein.

B, Methodik

Beim Versuchsaufbau und der Versuchsdurchführung wurde darauf geachtet, daß möglichst alle Fehlerquellen, die die Ergebnisse eventuell verfälscht hätten, ausgeschaltet wurden. So wird zum Beispiel die bei der HZV - Bestimmung gemessene Extinktion durch die Sauerstoffsättigung des Blutes beeinflusst (16). Deshalb wurde für diese Messungen der Farbstoff Verditest^R, ein Indozyaninfarbstoff, verwendet, dessen maximales Absorptionsspektrum mit dem isosbestischen Punkt des Blutes zusammenfällt und dessen Extinktion somit von der Sauerstoffsättigung unabhängig ist. Die verfälschenden Einflüsse auf das HZV, die durch eine unregelmäßige Atmung - besonders durch die Hyperventilation nach Propanidid - eintreten, wurden durch konstante maschinelle Beatmung abgefangen. Da immer eine ausreichend lange Zeit vom Narkose-

beginn bis zum Beginn der Messungen verstrich, waren auch Einflüsse von Seiten des Versuchstieres, wie zum Beispiel Frequenzschwankungen als Folge von Angst ausgeschaltet; es herrschte zum Meßbeginn ein steady state der Kreislaufparameter. Für die Bestimmung der mittleren Kreislaufzeiten, die stark temperaturabhängig sind, wurden konstante Versuchsbedingungen geschaffen, indem nur zentrale Kreislaufzeiten gemessen wurden, wobei das Konstantbleiben der Körpertemperatur ständig durch ein Thermometer im Ösophagus überprüft wurde. Verfälschungen des gemessenen Blutvolumens, die bei distalen Meßorten durch parallele Strombahnen auftreten können, wurden durch die Wahl von Farbstoffinjektionsort Vorhof und Meßort Aortenwurzel unmöglich gemacht. Da an manchen Hunden zwei Messungen vorgenommen wurden, kann der Verdacht aufkommen, daß durch die erste Untersuchung die Ergebnisse der zweiten beeinflusst wurden. Das wurde durch eine Erholungszeit von mindestens zwei Stunden zwischen zwei Narkoseveranreicherungen verhindert, außerdem durch einen Vergleich der jeweiligen Kontrollwerte sichergestellt, daß die ursprüngliche Ausgangslage wieder erreicht war.

Bei der Bestimmung der Kontraktilität trat außerdem noch das Problem auf, daß es hier noch nicht ein oder zwei allgemein erprobte und anerkannte Meßmethoden gibt, wie z.B. bei den HZV - Bestimmungen, sondern daß es hierfür verschiedene Möglichkeiten gibt, die aber fast alle mit mehr oder weniger großen Mängeln behaftet sind. So stellen Messungen der pharmakologischen Beeinflussung der Myokardkontraktili-

tät am isolierten Papillarmuskel kein direktes Maß für das Kontraktilitätsverhalten des Herzens in situ dar, da hier physiologische, kontraktilitätsändernde Einflüsse und Regulationen wie Frequenz, Adrenalin ausschüttung oder Ca^{++} Spiegel ausgeschaltet sind. Bei der Verwendung der Walton - Brodie - strain - gauge sind diese Einflüsse zwar berücksichtigt, (hier wird ein Dehnungsmeßstreifen auf ein Segment der Herzoberfläche aufgenäht) (28), aber auch hier wird nur die Kontraktilität eines bestimmten Herzabschnitts gemessen. Außerdem ist diese Methode mit großen technischen Schwierigkeiten, wie zum Beispiel der Brustkorberöffnung verbunden. Wesentlich einfacher ist die Erstellung ventrikulärer Funktionskurven nach Sarnoff (17) - hier wird das Schlagvolumen in Relation zum enddiastolischen Druck gesetzt - doch hierbei bleibt die isometrische Kontraktionsphase unberücksichtigt. Eine einfache, häufig verwendete Methode war, aus dem Schlagvolumen auf die jeweilige Kontraktilität zu schließen. Deren Ungenauigkeit wegen der Abhängigkeit von extrakardial angreifenden Parametern, wie des peripheren Widerstandes, ist ganz offensichtlich. Ein gutes Beispiel für die Ungenauigkeit dieser Methode ist in Abb. 13 zu sehen, hier verhalten sich Schlagvolumen und Kontraktilitätsindex fast konträr. Immer mehr setzt sich jedoch die Ansicht durch, daß die beste Methode der Kontraktilitätsbestimmung die intrakardiale Druckmessung mit der Bestimmung des dp/dt max und anschließender mathematischer Elimination des preload darstellt, vor allem wegen des dabei erreichten Optimums an Genauigkeit, verbunden mit einem Minimum an tech-

nischem Aufwand. Für diese Methode ist die Druckmessung im linken Ventrikel besser geeignet, da hier die Gefahr nicht so groß ist wie im rechten Ventrikel, daß dp/dt max in die auxothone Kontraktionsphase fällt. Warum in dieser Arbeit die Krayenbühlsche Modifikation dieser Methode verwendet wurde, ist bereits in Teil II aufgeführt. Da dabei zur Bestimmung der Kontraktilität neben dp/dt max : IP noch $t_{dp/dt \text{ max}}$ gemessen wurde, bietet sich eine Kontrolle der von uns eingehaltenen Ablesegenauigkeit geradezu an. Beide Größen stehen zueinander in folgender Beziehung:

$$dp/dt \text{ max} : IP = K \times (t_{dp/dt \text{ max}})^{-1} \quad (\text{s. Abb. 18})$$

Durch Bestimmen der Abweichungen der Proportionalitätskonstanten K von einem Mittelwert ist eine gewisse Charakterisierung der in dieser Arbeit eingehaltenen Ablesegenauigkeit möglich. Die Bestimmung $K = 1,5001 \pm 0,01$ in 268 Relationen von Einzelwerten brachte eine erstaunliche Genauigkeit. Die direkte graphische Relation beider Indizes zeigt Abb. 17.

Ziel dieser Arbeit war jedoch nicht nur die Untersuchung der drei Narkotika, sondern auch die Ausarbeitung der dabei zur Kontraktilitätsbestimmung angewandten Technik in dem Sinne, daß spätere Tests am Menschen keine Gefahr für die Versuchsperson mit sich brächten. Bis jetzt wurden nur sehr wenige Druckmessungen im linken Ventrikel vorgenommen und diese meistens durch transseptale linksventrikuläre Punktion. Da dieses Vorgehen allein für pharmakologische Tests am Menschen nicht anwendbar ist, wurde am Hund die retrograde linksventrikuläre Katheterisation erprobt. Dabei machten sich

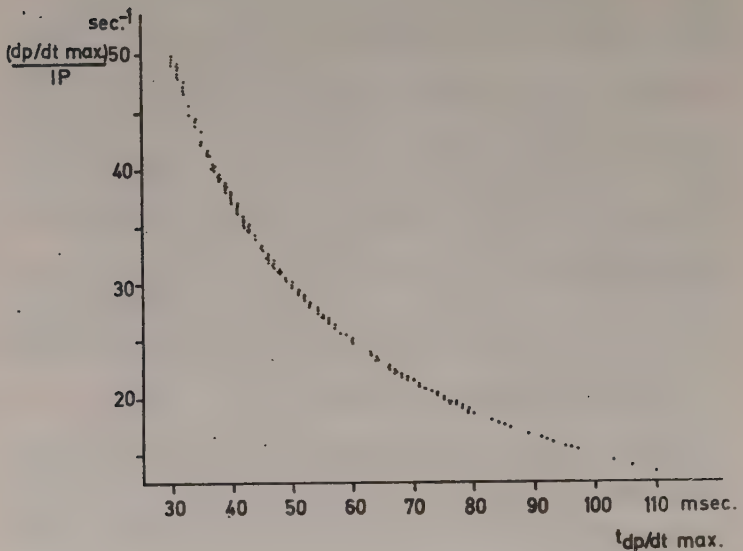


Abb.18 : Direkte Relation der beiden Kontraktilitätsindizes $dp/dt \max$: IP und $t_{dp/dt \max}$ ($n = 268$)

einige Nachteile des verwendeten Kathetertipmanometers bemerkbar, so nützlich dieses auch sonst war. Abgesehen von Fehlerquellen infolge des ausgeprägten Nullliniendriffs und der Temperaturempfindlichkeit des Katheters wurde durch das weiche Material das Vorschieben des Katheters sehr erschwert, außerdem traten immer Verzögerungen beim Überwinden der Aortenklappen auf. Da beim Menschen der Katheter nicht von der Carotis aus gelegt werden kann, dürften diese Schwierigkeiten bei klinischen Untersuchungen noch anwachsen. Eine Anwendung zur routinemäßigen klinischen Kreislaufüberwachung wird damit in nächster Zeit kaum möglich sein. Für die Mes-

sung der Myokardkontraktilitätsbeeinflussung durch Pharmaka ist diese Methode jedoch sehr wertvoll und dürfte sicher in Zukunft noch mehr Anwendung finden.

VIII, Zusammenfassung

Nach Abwägung aller Möglichkeiten zur Bestimmung der Myokardkontraktilität wurde der von Krayenbühl vorgeschlagene Kontraktilitätsindex $dp/dt \max : IP$ als beste Lösung angesehen und unter dessen Anwendung die Kontraktilitätsänderungen durch Epontol^R, Brevimytal - Na^R und Halothane^R am Hund untersucht. Zusammen mit dem Kontraktilitätsindex wurden bestimmte hämodynamische Parameter wie Herzzeitvolumen, Frequenz, Aortendruck, Gefäßwiderstand u.a., bestimmt. Es wurde festgestellt, daß Epontol^R vor allem durch Abnahme der Myokardkontraktilität kreislaufdepressorisch wirkt, während bei Brevimytal - Na^R die Kreislaufdepression mehr auf eine Weitstellung der Gefäße zurückzuführen ist, obwohl auch hierbei die Kontraktilität abnahm. Von Epontol^R wurden zwei, von Brevimytal - Na^R drei Konzentrationen untersucht. Die für Brevimytal - Na^R erstellte Dosiswirkungskurve zeigte, daß bei Anwendung dieses Mittels die Myokardkontraktilität proportional der verabreichten Dosis sinkt. Die untersuchte Halothanedosis (0,7 Vol.%) bewirkte ebenfalls eine geringfügige Abnahme der Kreislaufparameter und der Myokardkontraktilität.

Die Methode zur Bestimmung des Kontraktilitätsindex wurde soweit ausgearbeitet, daß sie auch am Menschen gefahrlos angewendet werden kann.

Literaturverzeichnis

- 1, Anter, J; R. Beer; A. Doenicke; R. Dudziak; W. F. Henschel;
K. Horatz; D. Langrehr; P. Lawin; M. Zindler
Gefahren und Komplikationen bei der Propanididnarkose
Podiumsgespräch bei der Jahrestagung des Berufsverbandes
deutscher Anästhesisten am 8. November 1969
Z.prakt.Wiederbeleb. 4 (1969) 393
- 2, Bernauer, W; J. Mahlstedt; S. Bollhagen; F. Hahn
Zur Analyse der Histaminwirkung am Meerschweinchenherzen
Naunyn - Schmiedebergs Arch.Pharm. 264 (1969) 216
- 3, Blinks, J. R.
On the Measurement of Myocardial Contractility
Anesthesiology 28 (1967) 800
- 4, Brady, A. J.
Time and Displacement Dependence of Cardiac Contractility :
Problems of Defining the Active State and Force - Velocity
Relations
Fed.Proc. 24 (1965) 1410
- 5, Braunwald, E; J. Ross
The Ventricular Enddiastolic Pressure
Amer.J.Medicine 34 (1963) 147
- 6, Covell, J. W; J. Ross; E. H. Sonnenblick; E. Braunwald
Comparison of the Force - Velocity - Relation and the
Ventricular Function Curve as Measures of the Contractile
State of the Intact Heart
Circulat.Res. 19 (1966) 364
- 7, Doenicke, A; J. Kroumey; J. Kugler; J. Klempa
Experimental Studies of the Breakdown of Epontol :
Determination of Propanidid in Human Serum
Brit.J.Anesth. 40 (1968) 415
- 8, Doenicke, A; W. Lorenz
Histaminfreisetzung und anaphylaktische Reaktion bei
intravenösen Narkosen
Der Anästhesist 19 (1970) 413

- 9, Gebhardt, W.
Alpha und Betarezeptoren und deren pharmakologische
Beeinflussung
Med.Klin. 64 (1969) 822
- 10, Gebrauchsanweisung der Firma Ellen Lilly: Brevimytal-Na ^R
- 11, Gebrauchsanweisung der Firma Bayer : Epontol ^R
- 12, Gebrauchsanweisung der Firma Hoechst : Halothane ^R
- 13, Goldberg A.H; W.C. Ulbrick
Effects of Halothane on Isometric Contraction of Iso-
lated Heart Muscle
Anesthesiology 28 (1967) 838
- 14, Graham, T.P; J.Ross; J.W.Covell; E.H.Sonnenblick; R.L.Clancy
Myocardial Oxygen Consumption in Acute Experimental
Cardiac Depression
Circulat.Res. 21 (1967) 123
- 15, Hamacher, J.
Steilheit des intracardialen Druckanstiegs in der isome-
trischen Phase der Herzaktion als Kriterium einer phar-
makologischen Wirkungsanalyse am Warmblüterherzen in situ
Naunyn - Schmiedebergs Arch.Exp.Path.Pharm. 238 (1960) 73
- 16, Hegglin, R; W.Rutishauser; G.Kaufmann; E.Lüthy; H.Scheu
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode
Thieme Verlag, Stuttgart, 1962
- 17, Herpfer, G.E.
Messung der Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels
Der Anästhesist 19 (1970) 35
- 18, Kettler, D; L.Cott; I.Hensel; H.J.Eberlein; P.G.Spieckermann;
H.J.Bretschneider
Narkosebedingte Änderung hämodynamischer Parameter, die
den Sauerstoffverbrauch und die Überlebens - und Wieder-
belebenszeit des Herzens beeinflussen
Mittlg.d.III.Europ.Kongress für Anästh., Prag, Aug./Sept.1970
- 19, Krayenbühl H.P.
Kraft - Geschwindigkeitsbeziehung während der isovolume-
trischen Phase der linksventrikulären Systole beim Hund
Helv.Physiol.Acta 25 (1967) 200

20, Krayenbühl, H.P.

Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels
S.Karger Verlag, Basel (Schweiz) New York (1969)

21, Kurz, H.

Einfluß der physikalisch-chemischen Eigenschaften von
Kurznarkotika auf den "hang over".

Naunyn - Schmiedebergs Arch.Pharm.Exp.Path. 255 (1966) 33

22, Kruzformkatalog 1/70 der Firma Kulite Semikonductor

23, Langrehr, D.

Pharmakologie und klinische Anwendung des Ultrakurznar-
kotikums Epontol^R

Vortrag am 4.12.68 anläßlich des Kolloquiums über "Proble-
me der Anesthesiologie" in Gut Moorbeck bei Wildeshausen.

Herausgegeben vom Bayer Pharma Büro Bremen.

24, Lochner, W.

Physiologische Grundlagen einer Therapie des Kreislaufver-
sagens

Anesthesiologie und Wiederbelebung 48 (1970) 1

25, Lorenz, W.; A.Doenicke; S.Halbach; I.Kroumey; E.Werle

Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen
mit Propanidid

Klin.Wschr. 47 (1969)

26, Lorenz, W.; R.Meyer; A.Doenicke; A.Schmal; H.J.Reimann; M.Hutzel;
E.Werle;

On the Spezies Specifity of the Histamine Release from
Mast - Cell Stores by Cremophor - EL

In press

27, Lüthy, E.; H.D.Scheu; U.P.Veragut; H.P.Krayenbühl; M.Gander

Hämodynamische Meßmethoden in der klinischen Kardiologie
Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss. 21 (1965/66) 386

28, Mason, D.; E.H.Sonnenblick; J.Ross; J.W.Covell; E.Braunwald

Time to Peak dp/dt : A Useful Measurement for Evaluating
the Contractile State of the Human Heart

Circ. 32 (1965) 145

- 29, Morrow, D.H.; A.G. Morrow
The Effects of Halothane on Myocardial Contractile
Force and Vascular Resistance
Anesthesiology 22 (1961) 537
- 30, Pötau, K.
Zur statistischen Beurteilung von Meßreihen
Biolog.Zentralblatt 63 (1943) 152
- 31, Pütter, J.
Über den fermentativen Abbau des Propanidid
Anästhesiologie und Wiederbelebung 4 (1965) 61
- 32, Reichel, H.
Quantitative Beziehungen zwischen Ruhe und Reizzustand
des Herzmuskels
Zeitschrift für Biologie 97 (1936) 429
- 33, Reichel, H.
Die physiologischen Grundlagen der Herzmechanik
Klin.Wschr. 24/25 Jhrg. (1946) 1
- 34, Reichel, H.
Das plastische und elastische Element des Herzmuskels
Pflügers Archiv 257 (1953) 202
- 35, Sankawa, H.
Cardiovascular Effects of Propanidid and Methohexital-
Sodium in Dogs
Acta.anaesth.scand.Suppl. 17 (1965) 55
- 36, Scharper, W.K.A.; P.Levi; A.H.M.Jageneau
The Determinant of the Rate of Change of the Left Ven-
tricular Pressure
Naunyn - Schmiedebergs Arch.Pharm. (1964)
- 37, Schorer, R.; G.v.Foerster
Der Effekt einer Propanidid und Methoxyflurananästhesie
auf das Herzzeitvolumen
Z.prakt.Anästh.Wiederbeleb. 3 (1968) 431
- 38, Shimosato, S.; T.H.Li; B.Etsten
Ventricular Function During Halothane Anesthesia in
Closed Chest Dog
Circ.Res. (1963) 597

- 39, Siegel, J.H.; E.H. Sonnenblick
Isometric Time - Tension Relationship as an Index of
Myocardial Contractility
Cir. Res. 12 (1963) 597
- 40, Siegel, J.H.; E.H. Sonnenblick; R.D. Judge; W.S. Wilson
The Quantification of Myocardial Contractility in Dog
and Man
Cardiologia 45 (1964) 189
- 41, Soga, D.
Die Beeinflussung der Myokardkontraktilität durch Pro-
panidid, Methohexital und Halothane : Vergleichende Unter-
suchungen am isolierten Papillarmuskel, Ganztier und Mensch
117. Kolloquium der Münchner med. Fak. (1970)
- 42, Soga, D.; Brechtelsbauer, H.; R. Beer
Wirkung von Propanidid, Methohexital und Halothane auf die
isometrische Kontraktion des isolierten Herzmuskels
Zt. f. Prakt. Anästh. u. Wiederbeleb. (1970) im Druck
- 43, Soga, D.; R. Beer
Experimentelle und klinische Untersuchungen über die
Beeinflussung der Myokardkontraktilität durch Narkotika
Mittlg. d. II. Europ. Kongress für Anästh., Prag, Aug./Sept. 1970
- 44, Sonnenblick, E.H.
Implications of Muscle Mechanics in the Heart
Fed. Proc. 21 (1962) 975
- 45, Sonnenblick, E.H.
Force - Velocity Relations in Mammalian Heart Muscle
Amer. J. Physiol. 202 (1962) 931
- 46, Sonnenblick, E.H.
Active State in Heart Muscle, its Delayed Onset and Modi-
fication by Inotropic Agents
J. Gen. Physiol. 50 (1967) 661
- 47, Sonnenblick, E.H.; M.D. Andrew; G. Morrow; J.E. Williams
Effects of Heart Rate on the Dynamics of Force - De-
velopment in the Intact Human Ventricle
Circ. Res. 23 (1966) 945

- 48, Sunshine, I; J.G. Whitmann; W.W. Fike; B. Finkle; J. Lebeau
Distribution and Excretion of Methohexitone in Man
Brit. J. Anesth. 38 (1966)
- 49, Veragut, U.P; H.P. Krayenbühl
Estimation and Quantification of Myocardial Contractility in the Closed Chest Dog.
Cardiologica 47 (1965) 96
- 50, Welles, J.S; R.E. McMahon; W.J. Doran
The Metabolism and Excretion of Methohexital in the Rat and Dog
J. Pharm. Exper. Therap. 139 (1963) 166
- 51, Wetterer, E.
Bau und Funktion des Gefäßsystems
Aus "Keidel, Lehrbuch der Physiologie" Thieme, (1967)
- 52, With, W; F. Hoffmeister
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid
Anästh. u. Wiederbeleb. 4 (1965) 17

Herrn Professor Dr. Beer bin ich für die Themenstellung und die Unterstützung während der Untersuchungen zu großem Dank verpflichtet. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kramer, in dessen Institut wir die Untersuchungen durchführen durften, und der uns bei allen technischen und theoretischen Schwierigkeiten großzügig half. Meiner Doktormutter, Frau Priv. Doz. Dr. Soga möchte ich besonders für die umsichtige Leitung der Untersuchungen und für die selbstlose Hilfe bei der Anfertigung dieser Dissertation danken. Meinem Kommilitonen, Herrn cand. med. Bruno Bader danke ich besonders für die Mitarbeit bei den Untersuchungen und seinen humorvollen Arbeitsstil, mit dem er uns allen die Arbeit erleichterte. Herrn Brechtelsbauer und Frl. Hack möchte ich für die ständige Mithilfe bei den Untersuchungen recht herzlich danken.

Lebenslauf

von Ernst Jakob A N D R A E

- Geboren : Am 7.12.1945 in Kraiburg / Inn, Bayern
- Eltern : Heinrich Andrae, Oberstudiendirektor
Edeltraut Andrae, geb. Perr
- Schulbesuch : 1952 - 1956 Volksschule Mühldorf
1956 - 1959 Oberrealschule Mühldorf
1959 - 1965 Oberrealschule Landshut
1965 Abitur in Landshut
- Militärdienst : Oktober 1965 - Oktober 1966 Grundausbildung
und Offiziersausbildung San. in Regensburg
und München. Bis September 1967 Ausbilder für
wehrpflichtige Ärzte an der Sanitätsakademie
der Bundeswehr.
- Studiengang : Zum WS 1967/68 Beginn des Medizinstudiums an
der Ludwig Maximilian Universität München
Vorphysikum Herbst 1968 Note II
Physikum Frühjahr 1970 Note II
Staatsexamen Frühjahr 1973 Note I
Beginn der Arbeit an der vorliegenden Dissertation
im Mai 1970
Promotionsprüfung am 26. Juni 1973

